ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KØBENHAVN, S. MONRAD, KØBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXXI.

MCMXLIII—MCMXLIV

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag
UPPSALA 1943—1944

JUN 5 1947

EDICAL LIBRARY

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KØBENHAVN, S. MONRAD, KØBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXXI. Fasc. 1

30: IX. 1943

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag

UPPSALA 1943

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

23 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

ACTA PÆDIATRICA

FROM THE PEDIATRIC DEPARTMENT OF THE CENTRAL HOSPITAL AT LINKÖPING, SWEDEN.

On hyperpyretic conditions during infancy and childhood.

A clinical study of fever.

By

Y. ÅKERRÉN.

During my very early years as a pediatrician, my interest was attracted to the highly febrile or hyperpyretic conditions which I occasionally encountered. Although comparatively rare, they made an indelible impression upon me, owing to their often dramatic and fatal course. I also obtained the impression that these highly febrile conditions were relatively often met with in individuals who were "stigmatized" in some way by more or less serious, congenital or contracted morbid conditions. I have now tried to verify the correctness of this impression by working up a pediatric material of cases with high or hyperpyretic temperatures. The casuistics were obtained by going through all the temperature lists for the patients who were nursed between the years 1930—1940 in the Children's Department at Linköping, of which I am myself in charge, and of the patients who were nursed at the Pediatric Clinic at Uppsala between 1927 and 1940. I owe a great debt of gratitude to Professor Dr. I. THORLING, Uppsala, my teacher and former superior officer, for allowing me to use the case records of the latter. I have made a list of all the cases of illness where a temperature of at least 41.0° C is indicated in the temperature records. The total number of case records scrutinized will total about 15 000.

One of the first-fruits of the working up of these casuistics was a paper on the final hyperpyrexia which is so usual and characteristic in the last stage of tubercular meningitis.

The placing of the border-line at 41.0° is of course arbitrary. The monograph on the pathology and therapy of fever published by LIEBERMEISTER in 1875, which was epoch-making in its time, sets the hyperpyretic temperature at 42.0° and upwards. Later authors have used the designation "hyperpyretic fever" for lower temperatures also. An American author, KORNBLUM, indicates temperatures above 105° or 106° Fahrenheit, i. e. 40.6°—41.1° as hyperpyretic. In a little monograph by LAUDA on fever, published in 1935, there is no definite numerical definition of hyperpyrexia. He mentions agonal hyperpyrexias up to 44.0°—44.5° in tetanus, meningitis epidemica, and in rare cases of polyarthritis, but he indicates no definite lower border-line for hyperpyretic temperatures.

It is clear that there are several sources of error which may affect the primary material. The thermometers in use were ordinary fever thermometers, not specially controlled for scientific purposes, but their reliability should be considered good in view of current experience. "Instrumental defects" will thus be of minor importance in this connection. Determinations were made by nurses and probationers, and certain variations in the matter of precision and uniform external conditions cannot be excluded, but, in view of the good standard among the nurses at Swedish hospitals and among the probationers at Swedish schools of nursing, this will not be of any significance worth mentioning. It has been a frequent experience of mine that when a strikingly high temperature of 41.0° or more has been registered, it is mentioned specially that, for safety's sake, the temperature was taken again, possibly with another thermometer, and that the reading was checked by another nurse or probationer. In all cases the temperature was taken in the rectum. In our hospitals the temperatures are only taken twice a day as a rule, once early in the morning, once in the afternoon between 3 and 4 o'clock. Only in exceptional cases have temperatures been taken oftener, and then mostly in the cases where the temperature was remarkably high. It is in the nature of things that probably several cases other than those included in the casuistics

had temperatures up to or above 41.0° on one or several occasions. Very often the highest rises in temperature appeared in the final stage of the illness. In the majority of cases death occurred fairly soon after the last temperature-taking, but variations in the interval have been met with. I shall return to this question later. In certain cases attempts were made to reduce the high fevers, and naturally these were likely to have affected the course of the temperatures. I shall return to this also in discussing the observations made.

In the casuistics there are practically no cases of epidemic diseases. This is due to the fact that in Sweden all such cases are always nursed in special isolation hospitals, which as a rule, and — as is the case in both Uppsala and Linköping — are entirely distinct from the other hospitals. Only in cases where epidemic diseases appeared or were diagnosed in a patient who had already been admitted to the respective children's departments, are epidemic morbid conditions met with among the patients at the departments from which the casuistics emanate.

For the collection of the material, the case records were carefully gone through, and the agreement of the diagnosis with the observations recorded was checked. Only in occasional and exceptional cases have immaterial changes or modifications of the recorded diagnoses been found to be motivated. In a large number of cases autopsies had been performed, with or without microscopic examinations. A brief account of every case included in the casuistics, including the postmortal observations, if any, would naturally be of interest, but as this would have claimed a great deal of space and time, I have refrained from the attempt. In the majority of cases the bacteriological examinations which are reported for the cases of non-tubercular meningitis were made in the special bacteriological laboratories.

Casuistics.

It is a matter of course that the greater number of cases in the series comprise acute infection diseases. I have divided the material into the following groups: 1) acute infection con-

ditions which do not primarily affect the central nervous system, and where the disease affected a previously apparently healthy individual. This main group I have divided into two sub-groups, namely, a) the cases where symptoms from the central nervous system (apart from the hyperpyrexia, which, in certain cases at least, may be conditioned cerebrally) are not observed, and b) morbid conditions where nervous symptoms in the form of meningism or convulsions were present. 2) Morbid conditions, acute or subacute, where the central nervous system was attacked primarily, or where the main focus was the brain or cerebral membranes, or both, and where, as far as can be seen from the case records, the individual did not present any other pathological disturbances than those connected with the infection condition. 3) Morbid conditions, usually acute infections, appearing in individuals with congenital or contracted diseases or defects, which were present before, and were independent of, the morbid condition or the phase of the illness during which the hyperpyrexia appeared. I have divided this group into two sub-groups, namely a) those where the original disturbance was the morbid condition or injury to the central nervous system, or a defect in the intelligence, while in sub-group b) are placed other morbid conditions.

A glance at the following table shows that the fixing of the border-line is not without its difficulties and is by no means without objection. Cases of mongolism have been placed in group 3 b, although in all probability there is present in them a defect which is at least functional in the central nervous system also. I have also placed spasmophilia in group 3 b, owing to its close affinity to rachitis, although a functional disturbance of the nervous system is undoubtedly present.

What morbid conditions have been associated with the high temperatures?

As is natural, the acute infection diseases are predominant among the morbid conditions associated with remarkably high

Table 1.

Main diagnosis	Cases	Deaths	Complications etc.
Group 1. (121 cases).			
a. Free from nerve symptoms (86 cases)			Cases
Pneumonia ac.	37	4	Empyema pleurae . . . . . 5 Otit. media supp. . . . . 12 Nephrit. haem. ac. . . . . 1 Parotit. sept. 1
Bronchopneumonia ac.	15	6	Empyema pleuarae . . . . 1 Otit. med. supp. . . . . 1 Cystopyelit. ac. . . . . 2 Nephrit. ac. lev. . . . . 1 Granulocytopenia et anemia . 1
Pertussis c. bronchopneumonia	1	—	
Bronchit. ac. cap.	7	6	
Rhinopharyngit. ac. et Angina tonsillaris	9	—	Lymphadenitis sept. . . . . 1 "Septic condition" . . . . . 2 Otitis media supp.. 1
Septicaemia	7	7	
Cholera infantum	5	4	Rhinopharyngitis. ac. et otitis media. supp. Final acute deterioration with vomiting & diarrhoea, no autopsy . 1
Scarlatina	1	—	Nosocomial infection in a convalescing patient after bronchopneumonia
Erysipelas	1	—	After burns
Pyodermia	1	—	
Febris rheumatica	1	1	Pancarditis after rheum. fever. P. M. showed supp. endocarditis with mult. infarcts, so that the condition can be designated septic.
Bronchopneumonia et enterocolit. ac.	1	1	Obscure malady with rapid course in a 10-year-old. No autopsy.
b. With nerve symptoms (35 cases)			
Meningism cases (17)			Cases
Pneumonia ac.	15	2	Empyema pleurae . . . . . 2 Otit. med. supp.. . . . . 5 Sinusit. max. et ethmoid. . . 1
Bronchopneumonia	1	—	
Pertussis c. bronchopneumonia	1	—	Granulocytopenia (chemotherapy)

Table 1 (cont.).

Main diagnosis	Cases	Deaths	Complications etc.
Cases with convulsions (18)			
Pneumonia ac.	2	2	Terminal convulsions.
Bronchopneumonia ac. et cholera inf.	1	1	» »
Bronchit. ac. cap.	4	4	» »
Cholera infantum	6	5	» » 5 cases
			Initial » 1 case
Pertussis et rhinopharyngit. ac.	1	—	» »
Rhinopharyngit. ac.	2	—	» »
Erysipelas et bronchopneumonia ac.	1	1	» »
Exanthema subitum	1	—	» »
Group 2 (34 cases).			
Meningitis tuberculosa	18	18	Cases: Meningococci . . . 2; Pneumococci . . . 2; Streptococci . . . 2; Pfeiffer's bacillae . . . 3; Diplococci of uncertain nature 1
» ac. purul.	10	10	
Tetanus	1	1	
Encephalitis ac.	4	3	Bronchopneumonia et enterocolit. ac. . . . 1; Bronchopneumonia ac. haemorrh. . . . 1
Thermoplegia	1	1	Over-heating. P. M. finding: Hyperaemia cerebri. Haemorrhagiae multipl. pulm. Pneumonia incip. pr. aspirationem. Enteritis ac. Lymphadenitis ac. mesenterii.
Group 3 (77 cases).			
a. Cerebral or psychic morbid conditions (18 cases)			
Tumor cerebi	1	1	Spongioblastoma pontis. In tumour were found fresh degeneration foci and a small purulently infiltrated part.
Idiotia	4	1	Cases: Pedatrophia + Pneumonia . . . 1; Status epilepticus, otit. med. supp., Pyodermia . . . 1; Bronchopneumonia . . . 2
Imbecillitas	2	—	Pneumonia ac. . . . 1; Bronchopneumonia ac. . . . 1

Table 1 (cont.).

Main diagnosis	Cases	Deaths	Complications etc.
			Cases
Morbus Little	7	4	Pneumonia ac. . . . . 1 Bronchopneumonia ac. . . . . 1 Bronchopneumonia ac. et cystopyelit. ac. . . . . 1 Bronchit. ac. cap., Otit. media supp. . . . . 1 Bronchit. ac. . . . . 1 Rhinopharyngit. ac., Cystopyelit. ac. . . . . 1 Rhinopharyngit. ac. 1
Status post. haemorrh. intracranialis	3	3	Bronchopneumonia ac. . . . . 1 Hydrocephalus, terminal meningit. ac. . . . . 1 Final hypotermia 1
Vit. cerebri. (Status post. enceph. ac.)	1	1	Rachitis, bronchopneumonia ac. 1
b. Non-cerebral morbid conditions. (59 cases).			
			Cases
Rachitis	13	9	Pneumonia ac. . . . . 3 Bronchopneumonia ac. . . . . 5 Bronchit. ac. cap. . . . . 2 Cholera infantum, bronchit. ac. cap. . . . . 1 Rhinopharyngit. ac. 2
Rachitis et Spasmophilia	4	1	Bronchopneumonia ac. . . . . 3 Rhinopharyngitis ac. 1
Dystrophia. Underfeeding at the breast	1	—	Had hot-water bottle and received subcutaneous fluid injection; on occasion of hyperpyrexia 42.0°. No certain indications of infection
			Cases
Paedatrophia	3	3	Bronchit. ac., pyelonephrit. ac. . 1 Rachit. gravis. Bronchopneumonia ac. . . . . 1 Rhinopharyngitis ac. + ? . . . 1
Mongolismus	8	8	Pneumonia ac. . . . . 2 Bronchopneumonia ac. . . . . 1 Bronchitis ac. cap., Insolatio . 1 Erysipelas . . . . . 3 Rhinopharyngitis ac. 1
Debilitas vitae	6	4	Bronchit. ac. cap. . . . . 2 Bronchopneumoniae . . . . . 2 Septichaemia . . . . . 1 Pyodermia 1

Table 1 (cont.).

Main diagnosis	Cases	Deaths	Complications etc.
			Cases
Vitium cong. cordis	3	2	Bronchopneumonia ac. . . . . 1 Rachit. Bronchopneumonia ac. 1 Bronchit. ac. 1
Stenosis spastica pylori	1	—	Bronchit. ac. Exsiccatio
Chondrodystrophia	1	1	Bronchopneumonia ac.
Osteogenesis imperfecta	3	3	Bronchopneumoniae ac. 3
Eczema (Diathesis exsudativa) (1 of these also cong. vitium + rachitis)	6	4	Bronchit. ac. capillaris . . . . 2 Bronchopneumonia ac. . . . . 1 Lymphadenitis ac., 1 with mors subita. . . . . 2 Rhinopharyngit. ac. 1
Erythrodermia desq.	1	—	No signs of infection
Pemphigus malign. familiaris	1	1	Septicaemia
Habitus pastosus	1	1	Pertussis et bronchopneumoniae
Anemia	2	1	Pneumonia ac. . . . . 1 Peritonitis ac. (pneumococci) . 1
Coeliacia	1	1	Pneumonia ac.
Nephritis chron.	1	1	Bronchopneumonia et Uremia.
Cirrhosis hepatis	1	—	Erysipelas.
Colitis ulcerosa	1	1	Bronchit. ac. Bronchopneumoniae ac. Sinusit. Meningit. serosa.
Sarcoma gl. suprarenalis c. metastas. hepatis et oss.	1	1	Had, *inter alia*, abducens paresis and metastases in the occipital bone.

temperatures. Groups 1 and 2, which comprise individuals who were essentially free from signs of illness for the rest, apart from the morbid condition associated with the fever, include 155 cases in all. One exception from the rule is the case of thermoplegia, where a primary infection condition was not the cause of the high temperature. Among the cases belonging to group 3, too, the acute infection conditions are strikingly predominant, although they affected individuals who exhibited other morbid conditions, independent of a proceeding acute infection.

The most usual infection conditions included in the casuistics are the severer affections of the air passages. Within

group 1 a, there are 60 cases (or possibly 61 cases, if the last uncertain case in the group is included) of severer affections of the air passages, 52 or 53 of which are cases of pneumonia or bronchopneumonia and 7 cases of capillary bronchitis, and further 1 case of bronchopneumonia in association with pertussis. In group 1 b, all the 17 cases of meningism appeared in association with acute affections of the air passages of the pneumonia or bronchopneumonia type. Among the convulsion cases similar affections were met with in 8 cases (2 pneumonia, 4 capillary bronchitis and 2 bronchopneumonia cases; the two latter in association with cholera infantum and erysipelas respectively). Within group 3, too, the acute, severe affections of the air passages were the most usual of the infection conditions recorded. In all, 47 cases of this type were present among the 77 cases in group 3 (27 of which were cases of bronchopneumonia, 10 of pneumonia, 10 of capillary bronchitis) partly in association with other acute infections. Thus, in groups 1 and 3 there were severe affections of the air passages in 132 or 133 cases, i.e. in 57 % of the whole material. Morbid conditions of an acute nature, which affected the central nervous system or the meninges, were present in the 34 cases within group 2, 18 of which were cases of tuberculous meningitis, 10 cases of purulent meningitis, 1 case of tetanus, 4 cases of encephalitis[1], and finally 1 case of thermoplegia. The placing of the thermoplegia case is open to discussion, but as grave central nervous symptoms dominate the morbid picture in cases of heat-stroke, I have placed this case in group 2. Finally, in group 3 there is 1 case of hydrocephalus, which, at the end, exhibited an acute meningitis. Acute meningitis or encephalitis was thus present in 33 cases. Acute infections in the pharynx were met with in a total of

[1] Under this sowewhat ambiguous heading were recorded 4 cases, 2 of which were combined with other morbid conditions (1 case of hemorrhagic bronchopneumonia and 1 of bronchopneumonia and enterocolitis). I shall return later, in another connection, to a critical discussion of the diagnosis and differential diagnosis of encephalitis in hyperpyretic conditions (see page 41).

20 cases, 9 of which are in group 1 a, 3 in group 1 b, 2 in group 3, partly in combination with other affections. Sepsis was recorded in 9 cases, 7 of which are in group 1 a and 2 in group 3. Furthermore, septic conditions were recorded in 2 cases of acute affections of the pharynx in group 1 a, both with a good prognosis. In group 1 a there are 5 cases of cholera infantum, in group 1 b, 5, a total of 10 cases. Among specific acute infection diseases, pertussis was recorded in 4 cases (3 in group 1, 1 in group 3), scarlatina in 1 case (group 1 a), tetanus in 1 case (group 2). Exanthema subitum was present in 1 case in group 1 b. Febris rheumatica was recorded for 1 case in group 1 a, but in view of the autopsy finding, this case should perhaps be included in the sepsis group, which would in that case comprise 10 cases. Erysipelas was present in 6 cases, 1 of which is in group 1 a, 1 in group 1 b (combined with bronchopneumonia) and 4 cases in group 3 b. Bronchitis without any extension to the finer air tracts or to the lung parenchyma, was recorded in 3 cases in group 3 (1 in group 3 a, 2 in group 3 b). Infections of the urinary passages were present in 5 cases, 2 of which are in group 1 a, and 3 in group 3, where, however, they were met with together with other acute infections. Enteritis or enterocolitis of such types that they have not been placed under the heading "cholera infantum" were present in 1 case in group 1 a (in association with bronchopneumonia, the case is uncertain, with a very short malignant course; moribund when admitted to the hospital; no autopsy), and 1 case in group 1 b. Acute peritonitis caused by pneumococci was met with in 1 case in group 3 b. Septic lymphadenitis as the predominant infection condition was present in 2 cases in group 3 b (with eczema), and as a complicating infection in group 1 a with 2 cases of acute infection of the pharynx. Otitis, always as a complication with affections of the pharynx and air passages of various types, was met with in 13 cases in group 1 a, 5 cases in group 1 b, 1 case in group 3 a, a total of 19 cases. Among other complicating infections may be mentioned pleural empyema in 6 cases in group 1 a, 2 cases in group 1 b; 8 cases in all.

Clinical diagnoses of such a nature that no infection condition is given are present in 4 cases (all belonging to group 3) 2 of which belong to sub-group a and 2 to b. The first is the case of tumor cerebri, where there was a spongioblastoma in pons. The microscopic examination, however, revealed several fresh degeneration foci in this case, in addition to a small purulent infiltrated part. In one of the cases which is placed under the heading "status post. hemorrh. intracran." there was final hypothermia for several days, immediately preceded by a temperature peak above 41.0°. No certain infection condition could be proved either clinically or post mortem. This patient was extremely atrophic, and the possibility of a certain degree of poikilothermia is very probable in this case. In group 3 b the case which is recorded as dystrophia exhibited no certain signs of infection. In this case the patient received a supply of fluid subcutaneously and also extra heat from a hot-water bottle. Both these factors may in themselves explain the rapidly transient hyperpyrexia. Finally, no signs of an infection condition (apart from the feverish condition) were present in the case of erythrodermia desquamativa, to which I shall return more in detail later, and in the case of sarcoma in the suprarenal gland, with liver and skeleton metastases. In this case no infection foci were recorded at autopsy (Pathological Institution at Uppsala). Nerve symptoms in the form of an abducens paresis were present.

Prognosis.

Of the total 232 cases in the series, 129 died, i. e. the mortality was c. 56 %. Apart from the cases in group 2 (33 deaths out of 34) with their notoriously poor prognosis, the mortality was c. 49 %. Within group 1 the mortality was 36.4 ± 4.4 % (44 deaths out of 121). Within group 3 the mortality was 67.5 ± 5.3 % (52 deaths out of 77). In group 3, however, is included one case which must be disregarded in this connection, namely a case of hydrocephalus, in which, after lumbar puncture, a meningitis appeared, which led to death.

As this complication has in itself a very unfavourable prognosis, and as there may be some doubt as to whether the case should not be placed in group 2, I disregard it in the further discussion of the prognosis. Thus, if this case is ignored, the mortality in group 3 will be 67.1 ± 5.4 % (51 deaths out of 76). The difference in the mortality as between groups 1 and 3 will thus be 30.7 ± 7.0 %, which implies that it is statistically verified. A glance at table 2, giving the age distribution within the material, shows that a considerably larger number of children over 2 years of age are included in group 1 than in group 3. Now if the comparison between the groups is first restricted to children below 2 years of age, the following values are obtained: in group 1, 30 of the 50 below 2 years died, which gives a mortality of 60.0 ± 6.9 %. The corresponding figures for group 3 are 45 out of 67 (not including the meningitis case), which gives a mortality figure of 67.2 ± 5.7 %. The difference between the mortality in groups 1 and 3 below the age of 2 years is thus 7.2 ± 8.9 %, i. e. there is satisfactory agreement from the statistical point of view. As regards ages below 1 year, 29 out of 43 in group 1 died, i. e. 67.4 ± 7.1 %. The corresponding figures for group 3 are 38 out of 52, giving a mortality percentage of 73.0 ± 6.2 %. The difference in mortality before the age of 1 year is thus 5.6 ± 9.4 %. For children under 1 year also there is good agreement betwen the mortality figures. The total mortality for children under 2 years of age in groups 1 and 3 is 64.1 ± 4.4 %, and for children under 1 year in both groups together 70.5 ± 4.7 %.

If a comparison is made between the mortality before and after the age of 2 years in group 1 (such a comparison cannot be made within group 3, because the number of cases above 2 years of age, which is 9, is too small for statistical treatment), the values are as follows: before the age of 2 years the mortality was 60.0 ± 6.9 %, after that age 19.7 ± 4.7 %. The difference between these values is 40.3 ± 8.3 %, i. e. it is well verified statistically.

Thus, by way of summary, it may be said of the prognosis in morbid conditions in children who, on some occasion, ex-

hibited a temperature of at least 41.0°, that it is serious even in acute infection conditions which are markedly not meningitic or cerebral, in that the total mortality amounts to 49 %. Age is of considerable significance for the prognosis, in that it is decidedly more favourable after than before the age of 2 years. For all the children in groups 1 and 3 who were above the age of 2 years, the mortality is 25.0 ± 4.8 %, for children below that age in the same groups the corresponding figure is 64.1 ± 4.4%. The difference between these values is 39.1 ± 6.5 %, i. e. it is statistically verified. For the ages below 2 years and 1 year respectively the prognosis in groups 1 and 3 shows good statistical agreement, i. e. the presence of a more or less grave somatic or psychic morbid or defect condition does not affect the prognosis to any provable extent in these highly febrile morbid conditions.

Is there a disposition in certain children to develop maladies with high or hyperpyretic temperatures?

A division of the patients in the series into 3 different groups, of which only groups 1 and 3 will be discussed in this connection, has shown that, in addition to the acute infection condition, a large proportion of the patients who had remarkably high fever temperatures exhibited diseases independent of the acute infection or feverish condition. Below I shall call these patients the "stigmatized". Of those in groups 1 and 3 together, a total of 197 individuals (the patient suffering from meningitis with hydrocephalus excluded), 76 were stigmatized, i. e. 38.6 ± 3.5 %. For children below the age of 2 years the corresponding figures are 67 out of 117=57.3 ± 4.6%. This high frequency of "stigmatized" cases arouses the suspicion that children with more or less grave congenital or contracted defects of the nature indicated in table 1 are specially disposed to high fever temperatures. Among the children under 2 years in group 3, the following more or less serious morbid conditions are included, namely 5 cases of retarded psychic development motivating the diagnosis idiocy or imbecility, 1 case of

Table 2.

Showing the age distribution and the mortality within groups 1 and 3.

	Total			Over 2 years		
Group	Number	Dead	Percentage of deaths	Number	Dead	Percentage of deaths
1	121	44	36.4 ± 4.4	71	14	19.7 ± 4.7
3	77	52	67.5 ± 5.8	9	6	—

	Under 2 years			Under 1 year		
Group	Number	Dead	Percentage of deaths	Number	Dead	Percentage of deaths
1	50	30	60.0 ± 6.9	43	29	67.4 ± 7.1
3	68	46	67.6 ± 5.7	53	39	73.6 ± 6.1

Remark: Below the age of 1 month there were only 3 cases, belonging to group 1, with 1 death, and 6 cases, belonging to group 3, with 3 deaths.

vitium cerebri, 2 cases of a resulting condition after intracranial hemorrhage (1 case with meningitis appearing after lumbar puncture exluded), 6 of morbus Little (1 of the Little cases over 2 years), 7 of mongolism (1 of the mongolism cases over 2 years), 3 of congenital vitium, 1 of chondrodystrophia, 3 of osteogenesis imperfecta, 1 of pemphigus familiaris malignus, and 1 of erythrodermia desquamativa, giving a total of 30. Thus, among the 117 children below 2 years of age in groups 1 and 3, 30 exhibited serious and more or less unusual defects, i. e. 25.6 ± 4.0 %. If this percentage figure is reduced by 3 times the mean error, a value of 13.6 % is obtained. It will probably be out of the question to find such a high frequency as at least 13.6 % of more or less serious somatic or psychic defects in a number of children of the same age distribution who have not been specially selected. Thus, the remarkable congeries of "stigmatized" individuals among the children under 2 years that exhibited markedly high fever temperatures cannot be a matter of chance. There must be a connection between the principle of selection, the high fever and the

remarkable frequency of somatically or psychically, more or less gravely, "stigmatized" individuals.

It is not surprising that, as has been mentioned, individuals with stigmata of this nature fall ill and exhibit malignant infection conditions. Thus, it is well-known that mongoloids have a poor resistance to infections. The majority of mongols do not reach adult age, and as mongolism in itself does not lead to death, the majority probably succumb to infection diseases. The congenital form of osteogenesis imperfecta is also notorious for its poor prognosis. Nor is it remarkable that a familial, malignant pemphigus rapidly leads to death. The inferior resistance to infections of rachitis and debile cases is well known. It is obvious that a congenital vitium implies a considerable handicap in acute infections.

Thus, if it is not in any way surprising that more or less grave infection conditions, with fever, affect "stigmatized" individuals to a specially great extent, it is on the other hand surprising that the fever often reaches such an excessive height as has proved to be the case. As far as I can find, this circumstance has not been pointed out previously in clinical pediatric literature.

On the highest temperatures recorded.

Table 3 gives a survey of the mortality conditions in connection with the highest temperatures mentioned in the cases coming under groups 1 and 3. In this connection I leave group 2 out of account. In the table I have collocated the temperatures below 42.0° in large groups with 0.2 degree intervals between the groups, and collected in a single group all the cases where the maximum temperature was at least 42°. This collocation of all the cases with temperatures above 42.0° is motivated partly by the paucity of cases with such high fevers, and partly by the density of cases exactly at 42.0°. This congestion is certainly due to the fact that the scale on many fever thermometers stops at 42.0°, and even when the mercury pillar had risen above the highest point,

the nurse probably often gave the temperature as 42.0°. The ordinary temperature lists also stop at 42°. This circumstance makes it very probable that, where the temperature is recorded as 42.0°, certain patients in reality had higher temperatures. Owing to the assymetry of the distribution which is an unavoidable result of the principle of selection, it is impossible, in working up statistically, to calculate mean figures and mean errors with the object of trying to ascertain whether there is any difference in the maximal height of the fever temperatures as between the surviving and the dead. I have therefore confined myself to trying to determine percentile variations in the distribution. The lowest temperatures are usual among the survivors, among whom 59.8 ± 4.9 % had at most 41.2°, while on the other hand among the deceased only 24.0 ± 4.4 %. The difference is 35.8 ± 6.5 % and is thus verified. Among the survivors the group which had temperatures of at least 42.0° comprises only 6.9 ± 2.5 % of the total. Among those who succumbed, the group with temperatures of at least 42.0° comprises 28.1 ± 4.6 %. The difference is 21.2 ± 5.2 % and is thus verified. The median temperature for the survivors is 41.1°, for the dead 41.5°. The highest temperature

Table 3

showing the maximum temperature conditions in survivors and deceased respectively within groups 1 and 3.

Temp.	Survivors		Dead		Total	
	Number	%	Number	%	Number	%
41.0—41.2	61	59.8	23	24.0	84	42.4
41.2—41.4	18	17.6	18	18.8	36	18.2
41.4—41.6	8	7.8	15	15.6	23	11.6
41.6—41.8	6	5.9	7	7.3	13	6.6
41.8—42.0	2	2.0	6	6.3	8	4.0
42.0—	7	6.9	27	28.1	34	17.2
Total	102	100.0	96	100.1	198	100.0

recorded in any survivor is 42.3°, the highest among the dead 43.3°.

Thus it is evident that, as might have been expected, the dead show a greater tendency towards higher temperatures than the survivors.

Is there any age disposition to develop high or hyperpyretic fever?

There is a prevalent opinion among both doctors and the general public that children, and perhaps younger children in particular, have high temperatures more often and more readily than older persons. Can any conclusions be drawn on the basis of the material collected here as to whether there is any age disposition to very high fever temperatures? The age distribution within the material appears in the following table.

Group	Under 2 years	Over 2 years
1	50	71
2	14	20
3	68	9
Total	132	100

The children under 2 years comprise no less than 56.9 ± 3.3 % of the whole number of patients with hyperpyretic fever. This figure is remarkably high if it is compared with the number of children of the different ages among the population. The upper age-limit for the admission of patients both at the Uppsala Clinic and at the Children's Department at Linköping is 12—14 years. According to the Statistical Year Book for the years 1931—35, among the children in Sweden those under 2 years were 18.9 % of all the children below 10 years of age. This lower age-limit was selected in this connection as a measure of precaution. The great difference between this figure and the proportion of the youngest children among the highly febrile patients is certainly due to the fact that ill-health is not evenly distributed over the age classes. In order to throw light on this point, I investigated the

age distribution in Sweden of children under 10 years who died during the period 1931—35. It then appeared that children under 2 years comprise 78.4 % of all those who died under the age of 10 years. The figures for the highly febrile children under 2 years are thus between the figures for the proportion of the 2 youngest age classes in the whole number of children under 10 years in Sweden, and the figure for the proportion of the 2 youngest age classes of child mortality before the age of 10 years.

I have also investigated the age distribution among children admitted to the Children's Department at Linköping during the period $^{1}/_{7}$ 1930—$^{31}/_{12}$ 1940. The number of children above 10 years admitted was comparatively small during this period. Among those admitted, children under 2 years comprised 52.3 ± 0.76 %. If this figure is compared with the one obtained for the proportion of children not exceeding 2 years of age in the cases with hyperpyretic fever, 56.9 ± 3.3 %, it is found that the values agree within the limits of the mean error (the difference is 4.6 ± 3.4 %). From this the conclusion may be drawn that highly febrile children under 2 years are relatively as numerous in children's hospitals as children exhibiting other morbid conditions.

For many reasons it appears fairly probable that fever illnesses account for a larger proportion of all the morbid conditions met with in children over 2 years than before the age of 2 years, when a multiplicity of morbid conditions are met with, which in themselves are not associated with fever. Thus, it might be said to be characteristic of children above 2 years that the majority of the more serious illnesses at that age are acute infection illnesses. It would then be expected that highly febrile morbid conditions might be more usual in children over than under 2 years of age. Now, as this is so clearly not the case, can this be said to indicate that feverish conditions with very high fever are relatively more usual in younger children under 2 years than in older children, i. e. that there is an age disposition for hyperpyretic temperatures in younger children? The reason for this difference, however

may possibly lie in the fact that hospital care is resorted to for younger children with high fever to a greater extent than for older ones. Thus, no definite conclusion can be drawn as to whether there is an age disposition or not.

The connection between the incidence of death and the high fever temperature.

When going through the temperature lists, I have specially recorded the height of the fever "immediately" before death, i. e. at the last temperature-taking during life. It is in the nature of things that the time interval between the last temperature-taking and death should have varied. In certain cases attempts were made to reduce the high temperature. When, in spite of this, the patient died after a short while, or at most some hours afterwards, I have recorded as the last temperature the one which had been taken immediately before the heat-reducing measures. Without exception it was certainly the particularly high fever which indicated these measures. Experience seems to show that in the majority of cases where they were tried, these measures had no appreciable effect. The following table shows to what extent the last temperature taken was or was not the highest observed in the cases ending fatally.

		Highest temp.	
Group	No. dead	The last	Previous
1.a	29	18	11
1.b	15	12	3
2	33	29	4
3.a	10	8	2
3.b	42	36	6
	129	103	26

Thus, in the whole material, the last temperature was the highest in 79.8 ± 3.5 % of the cases, while the highest temperature had been taken previously, and the temperature when

death was approaching, was lower, in 20.2 ± 3.5 % of the cases. In cases of meningitis, particularly tubercular meningitis, a high final temperature is typical. I have therefore investigated how often the highest temperature was the last taken in groups 1 and 3 together. This was so in 77.1 ± 4.3 % of the cases, while the highest temperature had been met with earlier in 22.9 ± 4.3 %. Within group 1, examined separately, the last temperature was the highest in 68.2 ± 7.1 % of the cases, while in group 3 it was so in 84.6 ± 5.0 % of the cases.

The figures given for the whole material and for groups 1 and 3 together indicate that, in the majority of these cases, the last temperature taken before death was the highest. To endeavour to prove that this is the case I have made the following calculations. The starting-point for these is the assumption that theoretically it is conceivable that, in principle, 50 % of the cases exhibited the maximum temperature immediately before death, while in the remaining 50 % the maximum temperature had been met with earlier, and that the observed divergences from 50 % upwards and downwards are due to random divergences from this division and to the paucity of the material. In a material of 129 cases the mean error for 50 % is 4.4 %. The highest divergence upwards from 50 % which can be due to random variation is thus 13.2 %. The frequencies above 63.2 % can thus not be due to chance. As a final maximum temperature was observed in no less than 79.8 % of the cases, this shows that in the whole material there was a final rise in temperature in a statistically verified majority of the cases. Within groups 1 and 3 together corresponding calculations give the result that the mean error for 50 % is 5.1 %. The highest value which can be due to chance is thus 65.3 %. The observed frequency of 77.1 % of the cases with final maximum temperatures thus shows that within groups 1 and 3 together also there was a final rise of temperature in a statistically verified majority of the cases.

In an acute infection illness, death may clearly take place at any fever temperature, nay, sometimes it takes place at normal or subnormal temperatures, so-called collapse tempera-

tures. To obtain a conception of what the course of the temperature usually is when death ensues on an acute infection illness in which hyperpyrexia was not indicated, I have recorded the final temperature conditions in a series of fatal cases of morbid conditions in children, where the fever was not caused by any acute meningitic or cerebral disease (this was done in view of the special tendency towards final rises of temperature which are usual in just these conditions). Among 111 such cases the last temperature taken during life was lower than the highest observed during the illness in 82 cases = 73.9 ± 4.1 %, and maximal or equal to the highest temperature measured previously in 29 cases = 26.1 ± 4.1 %. If the figures obtained within groups 1 and 3 together are compared with these control figures, the following values are obtained. In groups 1 and 3 the last temperature taken was maximal in 77.1 ± 4.3 % of the cases, while in the control series without hyperpyrexia it was maximal in 26.1 ± 4.1 %. The difference is 51.0 ± 5.9 %. It is thus statistically verified. For safety's sake I also compare group 1 separately with the control group. In group 1 the last temperature taken was maximal in 68.2 ± 7.1 % of the cases. The difference between this value and that of the control group, 26.1 ± 4.1 %, is 42.1 ± 8.2 %. Thus this difference is also verified. To discover whether, within the control material, there was any connection between the maximum temperature and death, calculations similar to those made above on the basic material and groups 1 and 3 together respectively, were also made on the control material. The mean error for 50 % within the last-mentioned material is 4.7 %. The highest value which can be due to chance divergences from 50 % is thus 64.1 %. Now, as no less than 73.9 % of the cases showed final temperatures lower than the maximum observed during the illness, this proves that, in the majority of the cases belonging to the control group, there was no close connection between the temperature maximum and death. In the case of fatal non-hyperpyretic fever there is clearly no preponderating tendency towards a final rising temperature; on the contrary it proves

that in the majority of cases the last temperature observed before death was lower than the highest observed during the course of the illness. In this connection it may be remarked that in the control material no cases were included where death ensued at normal or subnormal temperatures, but only such cases where the last temperature before death was at least 37.5°.

The temperature conditions in the cases ending fatally in which the last temperature recorded was not the highest.

I shall not give a detailed account here of the temperature conditions in these cases. With one remarkable exception, all the cases were definitely febrile or subfebrile (37.8° in one case), which shows that collapse temperatures are clearly very rare in the case of illnesses with hyperpyretic tendencies which end fatally. The exception is all the more remarkable in that the final temperature in this case was 32°—33° C. This was a case of a condition supervening upon intracranial hemorrhage with convulsions on the second day of life, tense fontanelle, orange-coloured spinal fluid with 7 000 erythrocytes per cmm; after the patient had had normal temperatures over a considerable period, an irregular fever began at the age of c. 2 ½ months, which rose to 41.1° on one occasion, subsequently a sub-temperature of c. 32°—33°, which persisted for 4 days and nights up to the time of death. The patient was strongly atrophic, and showed signs of hydrocephalus; autopsy (Path. Inst. Uppsala) revealed traces of both subdural and intraventricular hemorrhages and pronounced hydrocephalus. No infection foci were provable at autopsy. The age at death was c. 3 months. The case recalls one published by STETTNER, in which in a hydrocephalitic child about 6 months old, to which external warmth was not supplied, a sub-temperature as low as 28° was observed. In connection with a lumbar puncture to relieve pressure the temperature rose up to 36°. Death ensued at the excessively low temperature of 23.6°.

The clinical picture, pathogenetic importance and pathogenesis of hyperpyrexia.

As a rule, in the case of illness proceeding favourably, often with only one temperature peak, or perhaps two, rising to 41.0° C or slightly more, no particularly severe effect on the general condition and no special symptoms which could be coupled with the hyperpyrexia appeared, especially at ages above 2 years. It often appears clearly from the case records that the patient was never gravely affected during the illness. Naturally a certain effect in the form of somnolence or restlessness was often met with; this however is not characteristic of the high fever temperatures, but is often observed even with moderately high fevers. On the whole, the histories of the illnesses give the decided impression that the older children could stand the high temperatures better than the younger ones.

As has already been shown, in the cases ending fatally the hyperpyrexia was most frequently final, i. e. the last temperature taken during the illness was the highest. Under these circumstances the hyperpyrexia may be characterized as agonal or preagonal. In certain cases the hyperpyretic rise in temperature appeared more or less suddenly; in other cases it appeared as an extra rise in an already high temperature. It is in the nature of things that severer general symptoms should have been constant in these fatal morbid conditions. Of what significance is the hyperpyrexia in this connection?

If we disregard the conditions in group 2, where the cases showing morbid conditions of extreme malignity and a notorious tendency towards hyperpyrexia are assembled, the importance of the temperature for the prognosis appears extremely clearly in the other two groups, 1 and 3. The very high temperatures from 42.0° and upwards were considerably more usual among those who died than among those who survived, while among the latter the majority had temperatures up to or slightly above 41.0° (the median temperature for them is 41.1°, for the dead 41.5°).

As I have stated previously, the observations of the temperature conditions immediately before death in the case of hyperpyretic conditions, show, *inter alia*, that in the great majority of cases the last temperature taken was the highest. This circumstance, like the one just adduced as to the connection between the prognosis and the height of the temperature, appears to indicate definitely that the hyperpyrexia may be of decisive importance for the incidence of death. Another circumstance which argues in the same direction is the remarkable fact that the prognosis for children under 2 years with hyperpyrexia is as poor in group 1 as in group 3, in spite of the fact that in the last-mentioned group a number of more or less severe morbid conditions, likely to have an unfavourable effect on the prognosis in an acute infection illness, are numerously represented. As, in spite of this extra loading for the one group, the prognosis is not affected by it, this indicates that the hyperpyrexia, which is the same for and common to both groups, is of such decisive importance that other factors, which should otherwise have an effect, proved to be relatively unimportant.

Against this line of thought the objection may be raised that it is not surprising or remarkable that the temperature rises immediately before death. It may be that the causal connection between death and the great rise in temperature is the reverse — that the hyperpyrexia is only one among the many manifestations of severe disturbances in vital functions which accompany the fatal turn in an acute fever illness, an illness in which the regulation of the temperature is already deranged, and where further functional disturbances might reasonably be expected not infrequently to find expression in a tendency towards rising temperatures, which makes hyperpyretic temperatures occasionally appear at the agonal stage. The results emerging from an examination of the terminal course of the temperatures in a series of fatal cases of fever conditions in children, without hyperpyrexia, argue strongly against this objection. The statistical results showed that, for this control series, there was no general

tendency towards agonal rises in temperature; on the contrary, in the great majority of the cases the last temperature taken before death was lower than the highest taken during the course of the fatal illness. Thus, as regards children, no general tendency towards agonal rises in temperature is met with in morbid conditions with fever followed by death.

Thus I come to the conclusion that hyperpyretic rises in temperature, even in non-meningitic or primary cerebral morbid conditions in children under 2 years, are a factor of great, sometimes dominating importance for the prognosis. This does not imply any denial or under-estimation of the great importance of other factors in many of the cases ending fatally in my casuistics. Even if group 2 is disregarded, the morbid conditions in many cases were of such a nature that a fatal issue, even without hyperpyrexia, would not have been in any way surprising or difficult to explain.

However, I do not base the conclusion as to the injurious effect of hyperpyrexia solely or even principally on these observations, there being no doubt that high temperatures in themselves have a deleterious effect. For every warm-blooded species there is a critical temperature, situated at c. 5—6° C above the normal, which quickly leads to a fatal issue. The critical temperature for human beings is c. 42° C. This is confirmed both by experience of clinical fever conditions and of experimental overheating of animals (see Claude Bernard).

Simple death from heat, such as occurs in cases of heat-stroke or in experiments in overheating on animals, is characterized, *inter alia*, by severe cerebral symptoms in the form of loss of consciousness, paralysis, convulsions, extremely hurried respiration and heart action In experimental overheating on animals Omorokow and Horányi-Hechst found hyperemia in both meninges and the vessels of the brain substance, and hemorrhages. Changes in the ganglion cells in the form of Nissl's acute or severe cell injuries are also met with; in certain cases also changes in the glia cells.

These experiences from simple deaths from overheating only are in all probability paralleled by hyperpyretic conditions

in fever illnesses. In the simple deaths from heat the hyperpyrexia affects a previously healthy organism; in the hyperpyretic fever conditions an organism already morbidly affected is attacked. In all probability, under these conditions the hyperpyrexia should have a more deleterious effect than in simple overheating.

The clinical symptoms in extreme overheating, apart from the hyperpyrexia, are principally cerebral: loss of consciousness and convulsions. In the clinical hyperpyretic condition also these symptoms are particularly common. Disturbances in consciousness, most frequently in the form of complete coma, and also terminal convulsions, were met with in many of the fatal cases in my casuistics. Thus, in group 1. b there are not a few cases of terminal convulsions. In group 3 I have not specially recorded in the table the occurrence of convulsions, but final convulsions occurred in at least 10 of the fatal cases. These figures undoubtedly represent a minimum, for it is natural that in severe morbid conditions the symptomatology of the last stages of the illness is not always entered with great accuracy in the case records. The notes often end with the statement: "Progressive deterioration and death", without any more detailed description of the symptomatology of the last hours. From the symptomatological point of view, those cases are particularly valuable where the patient was admitted to the hospital with a fully or practically fully developed hyperpyrexia. In that situation the final symptoms will predominate for the doctor treating the case, and as a rule will be set down in the case records. This is also the case if an unexpected deterioration, with hyperpyrexia, sets in during the course of an illness for which the patient is already being nursed at the hospital. The symptomatology which I shall describe here as typical of hyperpyretic conditions is based on such records, and above all on my own distinct recollections of a number of such cases which I attended myself. The following symptom complex is typical: disturbances in consciousness, most frequently in the form of sopor or coma, general flaccidity of the muscles, sometimes

alternating with convulsions, hurried breathing, sometimes racing or heavy, even in cases where no affections of the air passages or lungs could be proved, poor or impalpable pulse and — something particularly striking — often pronounced general pallor, sometimes with a touch of cyanosis. Then, strangely enough, the skin does not feel particularly hot, but sometimes even cool, especially on the extremities, thereby contrasting sharply with the high temperature of the body. Unfortunately I have not at my disposal any figures for the skin temperatures in such cases. Only in deeper folds of the skin, e. g. the axillae and groins, is a strong sensation of heat obtained. Most frequently the skin is also dry.

With this picture, it is obvious that imminent danger to life is present, and very often death ensues after a short time, or within the next hour or the next few hours. The first measure resorted to in these cases is, of course, to reduce the body temperature, in the first place by means of cool baths, cool packs, or cool infusions in the bowels. My own personal experience in these cases is that it is often extremely difficult to bring the temperature down. The patient often dies during the attempts, in spite of stimulants. Unfortunately, if a reduction in the temperature down to a moderate fever height is achieved, it may often happen that after a time the temperature again begins to rise irresistibly, and then death is usually close at hand. To a certain extent very high fever temperatures thus often appear to be irreversible.

Some of the very highest temperatures in my casuistics comprise those taken very shortly before death (in one of the cases — a case of eczema — it was taken immediately after death). Without its being possible to draw any categorical conclusions from this, it indicates that very often the temperature rises finally, even within the hyperpyretic temperature region. On the other hand, even in some fatal cases, it has happened that the temperature has fallen spontaneously, either within the hyperpyretic temperature region or down to temperatures below the hyperpyretic. Judging from the literature, this has also been observed in cases of heatstroke.

In many of the cases included in my casuistics which had temperatures up to or above 41.0°, the severe general symptoms which I have just described, and which are dominated by cerebral symptoms and disturbances in circulation, were not met with at all, especially of course in cases which had a favourable course. Thus, no fixed border-line temperature can be given for the appearance of the symptom complex described. That this complex is the more apt to appear, the higher the temperature, seems to emerge clearly, however, both from several isolated observations and from the connection already proved between the prognosis and the observed maximum temperatures. It goes without saying that ordinary clinical temperature observations, as a rule with only two, and only exceptionally with more, determinations of the temperatures in the 24 hours, cannot afford any particularly exact picture of the course of the temperature. Thus, a particularly high temperature exhibited by a patient may chance to be the actual peak temperature during the whole course of the morbid conditions, and this spurt in temperature may be very rapidly transient. In other cases it may happen that the temperature is taken immediately before the onset of the hyperpyretic temperature. If the temperature is not taken again for several hours, perhaps for twelve hours, it is evident that an absolutely incorrect picture is apt to be obtained, both of the actual height of the temperature and of the time during which the high temperature persists. Both clinical experience and experiments on animals indicate definitely that these two factors are of the greatest importance for the effect of the hyperpyretic temperature. The shorter the time it has persisted, the better is the prognosis. The higher the maximal rise in temperature, the worse the prognosis. These factors doubtless largely explain the lack of close parallelism between the maximum temperatures measured and the clinical course. There is no doubt that a detailed analysis of my material from this point of view would certainly show this, and therefore I have refrained from making one. Another explanation of the discrepancy between the clinical picture, course and temperature,

probably lies in the variability of resistance to the hyperpyrexia. Experience indicates that different individuals are not equally sensitive to overheating conditions, and it is therefore probable that there are also different resistances to hyperpyretic fever temperatures. Perhaps, *inter alia*, age is a factor of importance in these cases. In any case the opinion is probably widespread among experienced pediatricians that overheating is particularly dangerous for infants. The more favourable prognosis for and the lesser effect of hyperpyretic temperatures on older children, may be thus explained, at least in part.

It is obvious that there is close parallelism between the clinical picture in heatstrokes and the picture I have drawn as typical of severe hyperpyretic conditions in younger children. It is only the great pallor often characteristic of hyperpyretic fever conditions that is not found in the description of the typical symptoms of heatstroke. I myself have no experience of any definite and uncomplicated case of heatstroke. In the case included under this heading in the casuistics the severe overheating had occurred the day before the severe hyperpyretic morbid condition was constated. The history of the illness indicates that the temperature taken at home after the overheating was not above 40° C. Not until the next day did the great deterioration in condition set in, giving rise to a grave morbid picture, in which, *inter alia*, great pallor (and cyanotic hue) was conspicuous. I had no opportunity of seeing this case myself. From a very observant colleague I have obtained the following description of the colour of the skin in an adult patient who died of heatstroke after taking too hot a bath. While the patient lay in the bath the skin was red, but after she had been taken out of the bath, it was very pale. It is thus possible that in simple heatstroke too, the symptom picture may often show agreement on this point with the one typical of severe hyperpyretic fever conditions in children.

As I have already pointed out, many circumstances in my casuistics, and in their statistical working up, indicate that

the hyperpyrexia often has a deleterious effect. The clinical picture in the severest cases, with its resemblance to the symptom picture of heatstroke, also conforms well with our view as to the fatal importance of hyperpyrexia. As the cerebral symptoms are predominant in both the morbid pictures, and the high internal body temperature is undoubtedly primary in the pathological course which is the basis of the clinical manifestation of heatstroke, it readily suggests itself to assume a similar connection in the severe hyperpyretic morbid conditions also. Here, too, it is probably the hyperpyrexia which is primary, the grave symptoms from the central nervous system secondary. The severe disturbances in respiration and circulation, which also characterize the symptomatology in cases of excessive body temperature, are perhaps also due to disturbances in the central nervous system secondary to hyperpyrexia.

How does the hyperpyrexia arise? I make no claims of any kind to being able to solve this difficult and complicated problem. The following discussion will only indicate some points of view.

Within the field of neurosurgery, attention has been paid to a post-operative symptom complex which is characterized by hyperpyrexia very soon after the operation, great disturbances in consciousness, often in the form of coma, hurried breathing, tachycardia, and great pallor of the skin, especially that of the extremities. Reference may be made to an instructive description by ERICKSON. Above all, this symptom complex appears after operative measures in the region of the third ventricle or the fossa cranii posterior. The fully developed condition has an extremely poor prognosis. ERICKSON's experience shows that, since the temperatures have been carefully watched at the hospital where he is active, in all the cases where such a complication was to be expected, and measures to reduce the temperature have been taken in good time, the frequency of this neurogenous hyperthermia has declined considerably. In many points the symptom picture shows close agreement with the one described above, even if

it is not identical on every point. In any case, convulsions do not appear to have occurred at all. Reference may also be made to ERICKSON'S very instructive discussion of the pathogenesis, which gives an idea of how complicated and difficult of investigation is the mechanism of a disturbance in body temperature of the hyperpyretic kind. *Inter alia*, account must be taken of direct injuries to the thermo-regulation centres in the hypothalamus, or to the nerve passages or to nervous centres which might have a reflex effect on these centres. But a failing circulation of the blood is also a pathogenetic factor. A pre-condition for the physical heat regulation by the skin is, *inter alia*, that a sufficient supply of blood shall flow from the places in the interior of the organism, in the first place the musculature and the solid viscera, where the greatest generation of heat takes place, to the skin, where it is cooled off by radiation, conduction, and by the cooling effect resultant on the excretion of sweat and the accompanying evaporation of moisture. Although a failing circulation due to a deterioration in the supply of oxygen should be likely to reduce the metabolism, and thereby the generation of heat, this can clearly be over-compensated in certain cases by the reduced elimination of heat which is also a result of circulation insufficiency. The great skin anemia and the poor pulse which characterize both the syndrome dealt with by ERICKSON and the severe hyperpyretic feverish conditions in children, may thus be a pathogenetic factor of great importance for the genesis of hyperpyrexia.

As a rule, in acute high fever conditions, alongside of a reduced emission of heat through the skin, there is frequently also a considerably more active metabolism (see monographs by LUSK and GRAFE). Rises in temperature are thus the result of both an increased generation of heat and a reduced emission of heat. This will also be true of the acutely onsetting hyperpyretic temperatures, even though, for natural reasons, there are no exact investigations of such cases. Besides the greatly reduced emission of heat which is a result of the poor skin circulation, we also have to reckon with the effect of the

activized metabolism due to a rising body temperature. It is considered that VAN'T HOFF'S law on the connection between the speed of chemical reactions and the height of the temperature applies, on the whole, to the chemical processes in the organism also. A rising body temperature thus increases the metabolism, and the generation of heat, by a speeding-up of the chemical reactions. If no counter-regulation is operative, a vicious circle results, which persists until an excessive rise in temperature ensues, and death supervenes.

In this connection I will mention the strange post-mortal rises in temperature which are described in the literature, and which have been observed in the first place in conditions of hyperpyrexia fever or heatstroke. Although all supplies and transport of oxygen are stopped, the chemical processes in the cells clearly continue for a time after death, with unchanged or perhaps increased rapidity, naturally unchecked by all regulation mechanism. It readily suggests itself that the great resistance to all measures to reduce the temperature which is often observed in cases of excessive hyperpyretic conditions, may be due to the thermo-regulation even before death (in these cases approaching rapidly) having been eliminated, and that the vicious circle already mentioned persists after death.

However, in ordinary fever conditions also, there is clearly a regulation mechanism, which as a rule protects the organism against hyperpyretic temperatures. As far as can be judged, this regulation mechanism is in the central nervous system. However great a part circulation disturbances, etc. play in the genesis of a fever condition and a rise in temperature, yet it must be assumed that an excessive rise in temperature is only caused by a more extreme and comparatively rare insufficiency in the central cerebral thermoregulation. Consequently, hyperpyretic fever may be both a cause of cerebral injuries and disturbances and a result of them. Thus, here too, a vicious circle may present itself.

The mechanisms which are the basic of and characterize the course and clinical picture of hyperpyrexia are thus very

complicated and difficult to explain. The hyperpyrexia is probably often the result of a vicious circle where, *inter alia*, an insufficiency in the physical heat regulation, in the first place owing to circulation disturbances, plays a chief part, but where probably there is also a certain insufficiency of the central thermo-regulation. In this connection it is of interest to note that these disturbances are clearly specially apt to appear in "stigmatized" individuals, in whom, *inter alia*, severe cerebral injuries are relatively numerous (group 3. a). In mongolism, too, a functional inferiority of the central nervous system will probably have to be taken into account, and also in spasmophilia, with its disposition to convulsions. To a certain extent this will apply also to the premature. In two of the three cases of osteogenesis imperfecta there was microgyria or polygyria and a suggestion of hydrocephalus. Among the cases in group 1 there were also several of initial convulsions, i. e. signs of a certain functional lability in the central nervous system. Finally, in group 2 a specially extreme effect on the brain and, *inter alia*, the thermo-regulation centres must be taken under consideration, above all in tuberculous meningitis. Although the casuistics presented here do not permit of any definite conclusion, some circumstances argue in favour of there being perhaps an age disposition for hyperpyretic fever. Both anatomically and functionally, the brain in infants shows signs of a certain immaturity, and it is therefore not surprising if the central thermo-regulation should also be more apt to be insufficient in infancy than later. It is probable that the resistance of the nervous system to hyperpyrexia is less in infancy than later. In any case convulsions as a result of overheating appear more readily in the young animal (Wegman).

Among the mechanisms which probably play a part in thermo-regulation I should also like to emphasize the importance of the temperature of the room and the coverings. For purely physical reasons, a small child cools off more easily than a bigger one and naturally becomes overheated more easily. It is therefore natural that an overheated condition is very apt

to appear in a feverish infant. Although I have no conclusive evidence to hand, I consider it very probable that, both in the home and in the hospital, insufficient attention to the temperature of the rooms, and the coverings — both articles of clothing and bedclothes — may play a not unimportant part for the genesis of hyperpyretic conditions. In this connection observations cited by ERICKSON, in his analysis of neurogenous hyperthermia after operations, are of interest. In the case of traumatic lesions of the cervical or high thoracic region of the spinal cord, human beings become poikilothermic. In well-ordered hospitals this poikilothermia generally shows itself in the form of fever temperatures, while in military field hospitals it usually manifests itself as hypothermia. For purely physical reasons, owing to its small size, but also to its probably less well developed cerebral regulation apparatus, the infant and the younger child is "relatively poikilothermic" in comparison with the older child or adult. I shall return to these questions in connection with a discussion of prophylactic and therapeutic measures against the hyperpyretic fever conditions.

The fluid supply will probably also be of importance in the hyperpyretic conditions. The pre-condition for an effective physical regulation of heat is, *inter alia*, the excretion of sweat. An anhydremia is probably apt to arise in a feverish child, who perhaps at first sweated relatively freely, the supply of fluid being rendered difficult or impossible owing to vomiting, which in its turn, perhaps combined with diarrhoea, gave rise to loss of fluid. It is well-known that the water metabolism of infants is more labile than that of older children, and also that a deficient supply of fluid in the organism is tolerated less easily by an infant than by an older child. Disturbances in water metabolism and insufficient supplies of fluid may thus be of significance for the origin of hyperpyretic conditions.

The hyperpyretic syndrome.

The complex of symptoms which I have described, and whose complicated pathogenesis I have tried in some measure

to elucidate, is often extremely striking and characteristic. This is especially true of the cases in which the hyperpyretic condition and the grave general symptoms appear suddenly and more or less unexpectedly. In view of the dominating part hyperpyrexia probably plays both pathogenetically and prognostically, it appears well motivated to designate the complex of symptoms *the hyperpyretic syndrome*. The hyperpyrexia is the feature in the clinical picture which is most easily established objectively, because it can be measured exactly and be expressed numerically. As I shall exemplify more in detail below, often the most important pre-condition for a successful therapy is that the hyperpyrexia can be combated. In this connection I should like to emphasize again that the recording of a hyperpyretic temperature in the sense that I have used this term, i. e. a temperature rising to at least 41.0° C, does not mean that a hyperpyretic syndrome exists. For this more or less obvious symptoms of the nature I have described earlier are necessary. Both individual, and probably also age factors, the earlier course of the temperature, which in many cases cannot be surveyed exactly, the morbid conditions for the rest, and undoubtedly also other factors, are of importance for the appearance or absence of a hyperpyretic syndrome, in spite of any hyperpyretic temperatures observed. For this reason it is not surprising, and in itself not calculated definitely to exclude the possibility of a hyperpyretic syndrome, if an otherwise typical symptom picture is found in a patient with a temperature below the hyperpyretic. Such a state of things may be due either to the fact that in certain individuals temperatures even approaching 41.0° may have such deleterious effects as are not developed in the majority of cases until higher temperatures are reached. But it may also be due to the temperature having previously been hyperpyretic, although when the patient came to be examined it had begun to subside. Similar conditions are known from cases of heatstroke. Among the circumstances of importance for the appearance of the syndrome, the rate of the rise in temperature is also worthy of discussion. In experimental examinations on animals as to the conditions

for the appearance of fever convulsions, WEGMAN found that the convulsions appeared more readily, the more rapidly the heating took place, while a slower rise in temperature, even if it reached the same or higher temperatures, did not so regularly give rise to convulsions. According to WEGMAN, the nature of the anatomical brain-changes is affected by the speed of the temperature rise. The slower the appearance of the rise in temperature, the greater possibility of making itself felt has the regulation mechanism. It therefore appears not improbable that in the case of spontaneous hyperpyrexia, too, this factor is of importance for the intensity of the general symptoms. A detailed study of the clinical case histories gives the decided impression that the hyperpyretic symptoms are very rare with a temperature peak or two up to or above 41.0° in cases of more or less persistent high fever.

The hyperpyretic syndrome and the malignant syndrome.

In French pediatric literature the study of malignant acute infection and intoxication conditions has long played a great part. The famous pediatrician V. HUTINEL endeavoured to collect a number of different malignant conditions of varied etiologies under the common designation "le syndrome malin". Although the malignancy is not absolute in the sense that all conditions with malignant syndromes result in death, the fully developed condition is characterized by a high mortality. HUTINEL assumes a similar and common pathogenesis for all those conditions in which the syndrome may be present, however heterogeneous the collection of basic illnesses is. The malignant syndrome is characterized above all by nervous symptoms, often in the form of disturbances in consciousness, adynamia, convulsions, thermic disturbances — often in the form of hyperpyrexia — respiratory and circulation disturbances, to which may be added also digestive disturbances, renal disturbances, hemorrhages, etc.

This subject is clearly still very much to the fore in French pediatrics. Thus, it was one of the main subjects at the French

Pediatric Congress in 1938, where the introductory addresses were delivered by MARQUÉZY and LADET. In a thesis LADET had previously presented fairly comprehensive casuistics illustrating the clinical side of the malignant syndrome and the pathological anatomical findings. I refer the reader to these works.

HUTINEL says that "la mort subite est le plus haut degré de la malignité". In the clinical picture, stress is laid, *inter alia*, on the often rapid and more or less unexpected appearance of the syndrome. However, it is clear that with this syndrome the symptomatology is in many cases very much influenced by the basic illness. Thus, the malignant syndrome in cases of diphtheria in older children appears somewhat differently, all according to whether it emerges at an earlier or later stage of the diphtheria, and it differs considerably from the typical picture in other fever conditions. As a rule, in diphtheria cases high temperatures are not met with.

The following quotation from MARQUÉZY and LADET gives an idea of the scope of the malignant syndrome: "Pour conclure nous pensons qu'il est possible de grouper, sous ce terme de syndrome malin, les formes ataxo-adynamiques, convulsives, hémorrhagiques, suffocantes, des maladies infectieuses, sans négliger le collapsus et la mort subite, et qu'il est logique d'en rapprocher le syndrome de pâleur-hypertermie, les accidents mortels de l'eczéma du nourrisson et du choléra infantile, les manifestations graves des brulures étendues."

This immensity of the syndrome, the heterogeneity which characterizes its clinical manifestations give rise to, *inter alia*, certain difficulties for the clinical usefulness of the conception, and arouses doubts as to its pathogenetic homogeneity. It would be out of place to enter into an exhaustive critical discussion of this subject here.

On the other hand, among the many different forms of serious turns which may occur in the case of fever conditions, the hyperpyretic syndrome, as it has been described above, stands out as a well-defined characteristic and usually easily diagnosed condition. The fact that what I have called the hyperpyretic syndrome also stands out clearly to the French

clinicians as being in some way a thing apart, within the framework of the malignant syndrome, appears from the following quotation from MARQUÉZY and LADET: "C'est sans conteste chez le nourrisson que la malignité survient le plus fréquemment; elle affecte même avec predilection certaines formes, la forme convulsive, la pâleur-hyperthermie, et ceci sans qu'intervienne l'affection causale, qu'il s'agisse de rougeole, de coqueluche, de grippe, d'eczéma ou d'intervention chirurgicale. Ainsi nous avons vu à deux reprises l'adénoidite diphtérique elle-même se terminer chez lui par de l'hyperthermie et des convulsions, symptomes qui à cet âge, représentent sans nul doute la réaction élective, presque exclusive, de la malignité."

The whole body of LADET's casuistics, inasfar as they comprise infants or children under 2 years of age, consists of morbid conditions in which the final phase would have deserved the designation "hyperpyretic syndrome". The final temperatures were 41°—42° C.

The writings of MARQUÉZY and his co-workers aim essentially at proving a homogeneous pathogenesis for the malignant syndrome, with the help of postmortal examinations, supplemented by experiments on animals. In connection with REILLY's investigations, they have advanced the hypothesis that the most important pathogenetic disturbances affect the sympathetic nervous system, and that all other anatomical lesions, like the clinical symptoms, including the hyperpyrexia, are secondary. In this connection I must refrain from a critical discussion of these interesting studies and hypotheses, which, judging from the literature, appear to have attracted hardly any attention, outside French medical spheres.

The differential diagnosis and diagnostic importance of the hyperpyretic syndrome.

It is in the nature of things that a hyperpyretic syndrome may appear in connection with practically any acute fever illness. The total symptom picture in a fully developed hyperpyretic syndrome thus consists of the total of the symp-

toms characteristic of the hyperpyretic syndrome plus the other more or less conspicuous symptoms characterizing the basic illness.

Among the symptoms characteristic of the hyperpyretic syndrome the cerebral are as a rule the most striking, above all disturbances in consciousness and convulsions, inasfar as the latter are met with. Convulsions and loss of consciousness in combination with high fever often appear during the early years of childhood. When these symptoms appear at the initial stage of an acute fever illness which is essentially non-meningitic or cerebral in character, the condition is usually designated initial fever convulsions. Thus there is an obvious similarity between the hyperpyretic syndrome and the stage of an acute fever illness which is associated with initial convulsions. With the so-called initial convulsions, however, the temperature in the majority of cases is not hyperpyretic and as a rule does not exceed 39°—40° or a little more. In the casuistics presented here there are included, however, several cases of initial convulsions where the temperature was 41.0°. Judging from the case records, however, in none of these cases was there any such serious effect on the general condition that it could be designated "hyperpyretic syndrome". In these cases the temperature exhibited a tendency to fall spontaneously. On the whole, such a temperature course is particularly usual in the initial fever convulsions. By collocating the temperatures taken immediately before and after the initial attacks of convulsions in a series of cases where antipyretic measures had not been taken, G. Herlitz found that the temperature maximum coincided with the point of time of the onset of convulsions, and that subsequently a marked spontaneous fall in temperature appeared. Such a course is not characteristic of the hyperpyretic syndrome, in which there is often no tendency towards a spontaneous subsidence of temperature, and where energetic antipyretic measures often prove fruitless. Not only in the matter of the height and course of the temperature does the hyperpyretic syndrome differ from the initial fever convulsions, but also in its longer dura-

tion and slight tendency to subsidence. Disturbances in consciousness and convulsion conditions are generally more prolonged, and even if the convulsions are arrested, a much more severe effect on the general condition usually persists in the case of the hyperpyretic syndrome than after an initial fever convulsion. In the great majority of cases temperature measurements, combined as a rule with a somewhat short observation period, will probably make it possible to decide without any difficulty whether it is a question of an initial fever convulsion or a hyperpyretic syndrome. Only in the rare cases in which a fever illness begins with very high fever and convulsions, and in which this condition subsequently persists, is the differential diagnosis more difficult. In other words, the initial convulsion phase passes without any sharp border-line into a hyperpyretic syndrome. If no subsidence takes place, death ensures fairly soon as a rule, and if the convulsion condition continues, these convulsions should be designated final or terminal. There would probably, then, be every reason seriously to question whether in such a case it is justifiable to speak of initial fever convulsions, even if the condition made its appearance with convulsions. For a convulsion stage in a fever illness to be designated "initial", it should be a condition that it is not only met with at the beginning of the illness, in connection with the rise in temperature, but also that it is transient.

In the first place, convulsions and disturbances in consciousness must be considered cerebral symptoms. If a hyperpyretic syndrome with these symptoms appears, without its being possible definitely to establish the cause of the fever, an examination of the lumbar fluid should be made. Acute meningites not infrequently make their appearance with such symptoms, without the usual meningitis symptoms in the form of stiffness of the neck, BRUDZINSKI's or KERNIG's signs being clearly provable. I have seen at least one example of such a condition: this was a child between 1 and 2 years old, to whom I was called for consultation in the home. The patient was in a very bad state and had a temperature of 42.0°. No cause

of the fever could be proved, nor any meningitic symptoms. A lumbar puncture, performed after the patient had been admitted to hospital, showed a purulent meningitis. The patient soon died, without having shown any of the ordinary signs of meningitis during the whole course of the illness. Similar cases are described in the literature.

The final stage of a tubercular meningitis, as also the final stage of purulent meningitis ending fatally, often exhibits a final hyperpyrexia. The casuistics presented in this paper contain not a few examples of this. From a practical diagnostic or therapeutic point of view, the hyperpyretic syndrome, with its serious manifestations, appears in these cases as a none too remarkable manifestation of an inevitable fatal illness.

A delimitation of the hyperpyretic syndrome from encephalitic morbid conditions may be difficult. Severe cerebral symptoms dominate the morbid picture in the hyperpyretic syndrome, symptoms which may very well be met with in a cerebral affection obviously conditioned organically. From a purely clinical point of view, a definite differential diagnosis will probably be impossible. Post mortem examinations in cases of a hyperpyretic syndrome often reveal hyperemia in the brain and meninges. Microscopically there are changes in the ganglion cells and also sometimes in the glia, but in such cases of this nature as have been thoroughly and expertly examined these changes are of a vascular and degenerative kind, not actually inflammatory. I shall give a more detailed account of these findings in a separate paper.

In the literature on the malignant syndrome, too, it is pointed out that it often simulates an encephalitis. The anatomical findings, revealed at autopsy, of cases which had exhibited a malignant syndrome during life, also show changes which are more degenerative or vascular than definitely inflammatory, with cellular infiltrates or exudates. (Ladet, Marquézy and Ladet). In a subsequent paper dealing with carefully and expertly examined autopsy findings from some cases of hyperpyretic syndromes which I have at my disposal,

I intend to return to the question of the agreements in the matter of the autopsy findings in cases of experimental overheating with animals. Obviously an anatomically verified real encephalitis can be conceived as manifesting itself, *inter alia*, in a hyperpyretic syndrome.

Finally, I would point out some differential diagnostic difficulties of a different kind from those discussed up to this point. When one encounters a pronounced hyperpyretic syndrome, one is naturally usually inclined to assume that some very serious infection condition is present. The combination of dyspnoea, cyanosis, pallor and very high fever, simultaneous with catarrhal symptoms, is likely in the first place to suggest a severe pulmonary affection, e. g. a capillary bronchitis or bronchopneumonia. One may then be caused some embarrassment, owing to the objective examination finding, on which a focal diagnosis is to be based, proving to be extremely meagre or even negative. Thus, some years ago I saw a one-year-old boy, who c. 24 hours before admission to hospital had had cough and fever, but had not looked ill. On the morning of the second day of the illness he proved to be very bad, pale and limp, and had a temperature of over 41.0°. He was then staying at a home for children, owing to the illness of his mother. He was quickly taken to hospital, where I saw him in a very exhausted state, soporose to comatose with pallor, cyanosis and dyspnoea. An examination revealed only a reddened throat and a few faint râles over the bases of the lungs. He was given a cool bath, stimulants and antipyretics (this was before the time of the modern chemotherapy). A strikingly rapid improvement set in. The main clinical diagnosis was "bronchitis ac. capillaris", but in a comprehensive epicrisis I wrote as follows: "The affected condition of the patient when admitted contrasted with the meagre finding from the lungs and also with the rapid improvement". As far as I can understand now, in this case there was an early phase of a hyperpyretic syndrome, in which the serious general symptoms led to a more grave clinical diagnosis than was motivated by the physical finding.

It seems to me considerably more probable that a temporary overheating (owing to unsuitable, superabundant clothing) caused the infection condition, which in itself was slight, to be complicated by a hyperpyretic syndrome, which, thanks to the early treatment, could be promptly arrested, and in which an immediate and lasting improvement set in when the hyperpyrexia was overcome. In spite of my interest in hyperpyretic fever conditions, which had been aroused even then, I was clearly not alive to the possibility of there being a simple explanation of the course of the illness, although the formulation of the epicrisis shows that I was struck by the poor agreement between the clinical picture, the lung changes observed, and the course.

Also in cases of so-called toxicosis (cholera infantum) there will probably be reason to bear in mind the hyperpyretic syndrome. If a pronounced hyperpyretic syndrome in an infant is met with where catarrhal or lung symptoms are absent, an intestinal disturbance probably suggests itself, and then one makes a suspicious search for dyspeptic or gastro-enteric symptoms, in the first place in the form of diarrhoea or vomiting, in order to arrive at a reasonable explanation of the grave morbid picture, which for the rest, as far as the general symptoms are concerned, conforms fully with those met with in such a severe form of acute dyspepsia that it motivates the diagnosis toxicosis or cholera infantum. Even in a clinically indisputable case of cholera infantum which had previously run with moderate fever, a hyperpyretic syndrome not infrequently appears sub finem. In the casuistics presented here there are several examples of such a course. Thus, a cholera infantum can naturally be the basic illness in the case of a hyperpyretic syndrome. But, on the other hand, a hyperpyretic syndrome is associated with many of the severe general symptoms which characterize the cholera infantum condition. From the clinical point of view, a pre-condition for a well-based diagnosis of cholera infantum, as the name implies, should be a pronounced and intensive dyspeptic-diarrheal morbid state, preferably accompanied by inten-

sive vomiting. However, in many cases of hyperpyretic syndrome from uncertain causes, there will probably be an inclination to try to find some dyspepsia or some vomiting to satisfy the desire to find a casual explanation of the severe morbid condition, which then, perhaps on very uncertain and insufficient grounds, is diagnosed as cholera infantum. Even in such cases the hyperpyretic syndrome should be borne in mind, and endeavours made to find out what features of the anamnesis and status might possibly explain its origin. The possibility must then be reckoned with, *inter alia*, of insufficient attention to the temperature of the room and the coverings, as a not unimportant or inconceivable cause of the grave condition. For if such a patient dies, the anatomical finding is naturally in no way characteristic. It will probably be extremely difficult in general, not to say impossible, to establish the diagnosis cholera infantum after death. The paucity of the anatomical findings in cases of cholera infantum is, of course, pointed out everywhere as a characteristic feature. A similar paucity also characterizes the post-mortal finding in cases of death from heat. In this connection I would call attention to the case of thermoplegia included in the casuistics in group 2. The day before death the patient, who was about 6 months old, and up to that time had always appeared quite healthy, made a long railway journey on a very hot day and was then very warmly clad, at times having both coat and bonnet on in the compartment. When the destination was reached in the evening, a body temperature of 39.0° was measured. On the following morning, when the patient had slept in a relatively cool room, she was very greatly affected, pale, cyanotic, unconscious, and had a number of vomitings and diarrhoea. She was consequently sent to hospital, where the rectal temperature was measured as 43.0°. After a cool bath the temperature fell, but the deterioration in the condition could not be checked. A couple of loose evacuations were observed. The patient soon died. Autopsy at the Uppsala Pathological Institution revealed onsetting aspiration pneumonias in the paravertebral parts of

the lungs, hemorrhages in the thymus and the medulla of the superrenal glands. In the brain there were extensive ischemic changes. In this case there were clearly complicating infection and aspiration foci, which probably appeared sub finem, and hardly any doubt seems possible that the overheating and the consequent hyperpyretic condition were of dominating pathogenetic importance for the course of the illness.

The summer peak in infant mortality, well known in earlier times, which was associated with a seasonal congestion of deaths from acute diarrhoea and vomiting illnesses, will probably — at least in part — be caused by the overheating of the infants, even though other factors, above all the abnormal development of bacteria in milk, are probably of still greater importance.

Although I have now to some extent departed from the more immediate subject of discussion here, namely the differential diagnosis of the hyperpyretic syndrome, I would point out that, owing to the unfavourable effect they exercise on the respiration and circulation organs, the disturbances in consciousness and convulsions which the hyperpyretic syndrome brings with it, like other conditions of unconsciousness and convulsions, must be likely to favour the appearance of, e. g. grave affections of the air passages, especially if the patient has already suffered from an infection condition in the upper air passages or pharynx. Thus, if one has charge of a patient with a severe affection of the air passages and a hyperpyretic syndrome, it is by no means absolutely a matter of course that the severe affection of the air passages is the basic illness and the hyperpyrexia secondary to it. The causal connection may also be the reverse.

Finally, to return to the conditions in cases of cholera infantum or toxicosis, I would point out that general symptoms in the form of coma, pallor, convulsions, are often encountered without hyperpyrexia being or having been present. In certain cases there is even a sub-temperature, so that one can speak of a shock or collapse condition. It is such similarities in the symptomatology which, *inter alia*, are the basis of the

wide limits which have been assigned to the malignant syndrome. On the whole, the symptomatology immediately before death is often much the same in the case of infants and small children. It will probably be going too far to infer a far-reaching correspondence in the pathogenesis from such symptomatological similarities sub finem vitae. The hyperpyrexia is only *one* of the many deleterious factors which may give rise to a malignant syndrome. Both from essential, practical-clinical and from therapeutic points of view, it is rather the distinctive features of the hyperpyretic syndrome that should be emphasized than its common features with the malignant syndrome of the French.

Death from eczema, status thymico-lymphaticus and the hyperpyretic syndrome.

Sudden or unexpected death is fairly common among eczematous children. It is generally children below or about the age of one, with extensive or general skin changes and a pasty habitus, who suddenly sicken with ominous symptoms. Often one can speak of mors subita. In cases ending fatally, the designation "death from eczema" ("Ekzemtod"), is used. In certain of these cases hyperpyrexia is met with (often in connection with a rapid reduction, or even the total disappearance of, the eczema), also general pallor, rapid and poor pulse, unconsciousness, hurried, sometimes rattling respiration (HUTINEL, STOELTZNER), all symptoms typical of the hyperpyretic syndrome.

An extensive literature dealing with these deaths and their pathogenesis has made its appearance. Strangely enough, little or no importance has been attached to the significance of the hyperpyretic condition in the cases of death from eczema which are characterized by rapidly onsetting high fever. FEER, who was one of the first to direct attention to the cases of death from eczema, considers, both in his first and last publications on the subject, that death from eczema is often a result of a status thymico-lymphaticus, an opinion which is still clearly shared by many leading pediatricians.

I cannot enter here into a profound or exhaustive discussion of this view. With regard to status thymico-lymphaticus, I would call attention to HAMMAR's fundamental and pioneering critical research work in this sphere. I refer here in the first place to HAMMAR's inaugural address and final reply on this subject at the Second International Pediatric Congress in Stockholm 1930, where he denied the occurrence of a status thymico-lymphaticus as a primary constitutional anomaly. The enlargements of the thymus or hyperplasias of the lymphoid tissues, which are sometimes observed at autopsies of children who have died suddenly, above all at early ages, HAMMAR considers should be interpreted as secondary to an infectious or toxic morbid condition. In the great majority of cases where the thymus and the lymphoid tissues are found at autopsy to be well developed, this is not an expression of a pathological condition, but instead implies that the organs are of the normal size in a well-nourished child who has died after a short illness or has died a violent death. YOUNG & TURNBULL, whose investigations were instigated by the British Medical Research Council, as well as BOYD, have subscribed to HAMMAR's opinion on the basis of comprehensive examinations and studies.

SIWE has published comprehensive casuistics of cases of sudden death during infancy and childhood. He points out that, in the great majority of cases, affections of the respiratory organs are met with, generally in the form of bronchitis of varied localization. The aspiration of gastric contents, which have been vomited up, also plays a comparatively large part as the cause of sudden and unexpected death, especially with infants. SIWE comes to the conclusion that there is no connection between enlargement of the thymus and sudden death. In connection with some of his own cases, he also discusses the pathogenesis of deaths from eczema. In his 5 cases of sudden or unexpected death of children suffering from eczematous skin changes, there was aspiration of the gastric contents in 2. In the other cases there was more or less extensive bronchitis. In one of the cases the thymus was

obviously involved, in the others it was of normal size. In none of SIWE's cases had hyperpyrexia been observed.

In his discussion of death from eczema, SIWE cites various works in which there are different attempts at explaining these deaths; *inter alia*, myocardiac changes, septic conditions, based among other things on pos. blood cultures, and anaphylaxis, have been assumed. Reference should be made to SIWE and his discussion of these questions. He does not take up a definite attitude towards the possible significance of the hyperpyrexia as the cause of death. With regard to the connection between the incidence of death and the improvement in the eczema which sometimes precedes and sometimes accompanies the critical fatal turn, SIWE points out the remarkable circumstance that at the post mortem examination it is always extremely difficult to establish eczematous skin changes. He associates this circumstance with the loss of the eczema colour which often preceded or appeared simultaneously with the fatal turn in the condition, and looks on the paling of the eczema as an early symptom of an insufficiency in the circulation of the blood.

It is clear that nothing specific must be attached to the conception "death from eczema". The expression is probably also used as a collective designation for the cases of sudden and unexpected death which are comparatively common among eczematous children. The direct cause of death must be determined in each case separately, taking into consideration both the clinical data and the autopsy findings. There is no justification for associating cases of death from eczema with a status thymico-lymphaticus, as FEER still seems inclined to do. When such a prominent and experienced clinician as FEER takes this point of view, the only explanation will be that the rapidity of the clinical course and the scantiness of the anatomical findings in not a few cases render it difficult or impossible to find a satisfactory explanation of the death. The so-called status thymico-lymphaticus found in such cases will probably be explained most simply, in the majority of the cases, by the fact that death supervened after a short illness.

In view of the fact that hyperpyretic conditions are met with relatively often in connection with sudden and unexpected deaths among infants and small children, not least among children with eczema, it appears readily to suggest itself that a discussion as to the possible rôle of the hyperpyrexia in cases of deaths from eczema should be considered.

Inasfar as a fatal hyperpyretic fever condition sets in rapidly in a patient who was previously not gravely ill or badly nourished, it is natural that, at autopsy, a so-called status thymico-lymphaticus should often be found, i. e. in reality a well-preserved, not accidentally involved thymus and a well-developed lymphatic apparatus. Thus, over and above the more or less pronounced signs of infection which may be found at the autopsy on a patient who has died in a state of hyperpyrexia, a well-preserved thymus and a well-developed lymphoid apparatus would probably be the autopsy findings to be expected.

Feer, who, like the French pediatricians (Hutinel, Marquézy, Ladet), observed the hyperpyretic condition so often in cases of death from eczema, expresses his opinion as follows: "Bei Ekzemtod treffen wir allerdings relativ oft sehr hohe Temperaturen, was man zugunsten einer Infektion verwerten könnte. Mit dem foudroyanten Tod zusammen möchte ich aber diese Temperaturen viel eher als den Ausdruck einer Intoxikation (Autointoxikation) deuten." As far as I have been able to find, Feer has not developed this line of thought in detail. It is difficult to understand how the connection between the eczematous condition and the intoxication referred to, or the autointoxication, is to be apprehended. It must surely most readily suggest itself to assume some form of anaphylactic or allergic reaction. But, as far as I know, there is no proved close connection between severe allergic or anaphylactic reactions and hyperpyrexia.

It has often been pointed out that treatment, especially energetic treatment, of eczema in infants and young children is dangerous and may easily lead to death from eczema. Thus Feer points out that in more recent years, since the treatment

of eczema began to be practised more cautiously, deaths from eczema have been more seldom met with. Further, from the literature the impression is gained that the majority of cases of so-called death from eczema took place in hospitals. It is of course possible that this is due to the fact that it is only from hospitals that such deaths are published, but nevertheless the suspicion cannot be dismissed that the cases of death among eczematous children is in some way connected with the stay at hospital and the treatment. What factors, then, has one to take into consideration? Hospital care of children will as a rule still be, and certainly was still more so earlier, likely to lead to increased risks of infections. In view of the generally evidenced poor resistance to infections of infants with eczema, it is tempting to assume that this is one of the explanations of why the treatment — in any case hospital treatment — of children with eczema is attended with special risks. Thus, here it is the hospital milieu, not the treatment in itself, which must be blamed. But even apart from this, there are certain factors in the treatment itself, or certain changes which appear in connection with the treatment, which may have an injurious effect and may be of special importance for the appearance of high or hyperpyretic fever. An eczema treatment in a more diffused or possibly universal eczema — e. g. with the application of oil or fatty salves combined with bandages, or, owing to a comparatively rapid healing of considerable discharging skin surfaces from which a great evaporation may have taken place, above all if they were situated on uncovered surfaces of the body, such as the face — often implies that considerably deteriorated conditions for physical thermoregulation present themselves more or less rapidly. If, in the case of such a patient, there is already an infection, or if one appears more or less suddenly, which is likely in itself to develop fever, perhaps high fever, it seems reasonable to assume that under these circumstances the rise in the fever will comparatively readily be extremely high and hyperpyretic. It will probably be beyond all doubt that the

hyperpyretic condition in itself is deleterious and likely to explain more or less sudden death.

As I have already mentioned, a paling or even a disappearance of the eczema is very often observed in connection with sudden death. In my earlier discussion of the genesis of hyperpyrexia I pointed out, *inter alia*, that a defective skin circulation, which among other things finds expression in pallor of the skin, probably often plays an important pathogenetic rôle in the hyperpyretic conditions. It is by way of the skin that, after being warmed in the solid viscera, the blood is cooled. Poor blood circulation to and through the skin may thus lead to a more or less pronounced insufficiency in the physical thermoregulation. It is therefore natural that pallor of the skin and hyperpyrexia should so often appear together. The exudative processes which form the functional-anatomical basis of the clinical manifestations of eczema also presuppose a relatively abundant flow of blood through the eczematous parts of the skin. Therefore it is not surprising that a paling of the eczema should often appear in association with a hyperpyretic condition. I have pointed out above that a rapid elimination of discharging eczematous surfaces of the skin may be expected to lead to deterioration in the physical thermoregulation conditions, especially if this arises in connection with a state of acute infection. In this manner, too, a connection may be conceivable between the paling of the eczema, or the rapid improvement of an eczema, and the onset of a sudden high fever or hyperpyrexia.

Thus, if a fatal catastrophe associated with hyperpyrexia befalls an eczema patient in connection with a rapid paling of the eczema, or with or immediately after a rapid improvement in the eczema, the conditions which have been discussed above, will probably afford a reasonable explanation of the course of events.

In connection with a discussion of the treatment of the hyperpyretic conditions, I give below a description of a case of eczema with a paling of the eczema, and a closely related case of erythrodermia desquamativa with great general pallor,

and in both cases hyperpyrexia and a serious effect on the general condition. In neither of these cases could any infection condition, which was malignant in itself, be established. The further course, after an immediate antipyretic treatment, mainly of a hydrotherapeutic nature, had soon checked the hyperpyrexia, and the threatening symptoms, also speaks definitely against its having been a question of a malignant infection. In the one case (the case of eczema) the danger presented itself on the first night after the eczema treatment had been begun; in the other, some days after admission during the course of an energetic, universal, strongly astringent treatment of the skin. It seems simplest to assume that in these cases the hyperpyrexia appeared owing to the combined effect of a clinically uncertainly manifested infection, in itself non-malignant (e. g. from the skin or some lymphadenitis) which was likely to develope fever, and to insufficient consideration having been paid during treatment to the conditions of the physical thermoregulation. It appears extremely probable that in these two cases the hyperpyrexia was the cause of the grave symptoms. In one of the fatal cases in my casuistics there was a situation which illustrates the probable importance of the hyperpyrexia in a so-called death from eczema. In this case the eczema was not universal but localized mainly in the face and scalp and one leg. It was complicated by lymphadenites in the neck. The patient was in good condition the whole time and had inconsiderable or no fever. One of the lymphadenites showed a tendency to break down, owing to which puncture of the gland was performed one afternoon, and a good deal of pus drained off. In the evening of the same day the patient had a temperature of 41.0° but did not appear to be particularly affected. During the repeated visits of the night nurse nothing remarkable was observed, but when the nurse returned to the patient in the morning it was found that death had taken place, evidently shortly before. The temperature was then 42.6°. Autopsy (carried out at the Pathological Institution at Uppsala) revealed — apart from well-developed thymus and lymphoid apparatus — very doubt-

ful signs of capillary bronchitis. Besides eczema and septic lymphadenitis, the clinical diagnosis was mors subita. In all probability in this case it was expected that a reasonable anatomical cause of the sudden death would be found, e. g. in the form of an aspiration or a capillary bronchitis. In view of the great reservation with which the diagnosis of capillary bronchitis was made in this case post mortem, it appears probable that no real capillary bronchitis was present. Death in this case may be explained simply by a progressive hyperpyrexia, which in its turn had appeared in connection with an exacerbation of a septic lymphadenitis, probably in itself of a non-malignant character, but where perhaps the treatment for eczema with salves and bandages (fresh bandages had been put on owing to the lymphadenitis) had hampered the physical thermoregulation. The deleterious vicious circle which is apt to result in high fever temperatures, gradually developed during the course of the night. The interpretation of the course of the illness in this case is naturally hypothetical, but it seems to me to give a satisfactory explanation of the course, as well as of the sudden death. It appears probable that early antipyretic measures might have saved the patient.

The other cases of eczema in my casuistics are of less interest as regards the question of the connection between deaths from eczema and hyperpyrexia dealt with here. In one of these, in connection with a manifest nosocomial infection, the patient exhibited a rise in temperatnre up to 42.1° one night, but in this case the high fever was successfully checked, and the patient recovered. In the three remaining cases where the patients died, death in one case was the result of an undoubted capillary bronchitis (autopsy diagnosis, Pathological Institution at Uppsala), clearly a nosocomial infection. This patient exhibited general hypotrophy and a universal eczema. Apart from the eczema, there was in one of the cases both rachitis and a congenital vitium. In connection with an acute otitis, for which paracentesis was performed, an acute, irreversible deterioration with hyperpyrexia set in, followed by

death. In this case permission was not obtained for an autopsy. In the remaining case, after a month's stay at the hospital with only slight infection symptoms in the form of rhinitis, a rapid deterioration took place, with dyspnoea, convulsions and a sudden rise of temperature to 41.0°. Physically no pulmonary symptoms, but roentgen examination revealed perihilus infiltrates, possibly indicating incipient bronchopneumonias. The temperature fell to 39.8° on the morning after the onset of the acutely severe symptoms, but no improvement took place in connection with the fall in temperature, and the patient soon died. In this case, too, no autopsy was performed.

There is probably every kind of transition between states in which the serious conditions, including the hyperpyrexia, are entirely due to a malignant infection, and conditions in which insufficient attention to the physical thermoregulation by way of the skin is of dominating pathogenetic importance for the appearance of the hyperpyrexia and the ominous morbid picture. Inasfar as the last-mentioned factor is of predominant importance, it will be possible to treat or prevent these conditions. These general points of view naturally apply, not only to the hyperpyretic conditions in eczematous children, but also to hyperpyretic conditions on the whole.

Siwe has pointed out that, at forensic medical examinations and other investigations into the causes of sudden or unexpected deaths during infancy, it is of importance that attention be paid to morbid histories taken and analysed by experts. This seems to me to be not least important, *inter alia*, in cases of death from eczema. Both in the case of these and other sudden deaths there is every reason, *inter alia*, to observe the body temperature. Even a determination immediately after death will be of value. I have given above an example of a hyperpyrexia observed immediately after death. Below I shall mention some cases of illness where, as far as can be judged, death took place as a result of overheating during the transport of feverish children, and where the temperature was found to be hyperpyretic.

Moro has pointed out that constitutional eczema in infants and small children exhibits a seasonal fluctuation in its intensity and severity. By recording the day of admission to the hospital for eczema for a considerable series of eczematous children, Moro found that the admission frequency has a clear maximum during the first 3—4 months of the year, subsequently falling to a minimum in the summer. This minimum is followed by a clear increase in frequency from September to the end of the year. The December figure is lower than the January figure. In this seasonal fluctuation Moro sees an expression of a supersensitivity in the vegetative nervous system, which makes itself felt particularly "im biologischen Frühjahr". According to Moro's not very numerous casuistics also, deaths from eczema show a similar seasonal distribution.

I shall try to illustrate to some extent the congestion proved by Moro of deaths from eczema in certain seasons, from the points of view which have here been adopted in the matter of the pathogenesis of cases of death from eczema. As is seen clearly from the way in which Moro collected his material, a congestion of cases of eczema of greater severity during a certain season implies, *inter alia*, that during that part of the year a larger number of patients are admitted to and nursed in hospitals for that malady than during other parts of the year. All the different noxious effects which are a result, firstly, of the morbid condition as such, and secondly, of the stay in the hospital milieu, with its increased risk of infection, and finally the risks which may be associated with the treatment of the eczema, must thus make themselves especially felt during the special eczema season. It is therefore not surprising or remarkable if the so-called deaths from eczema also accumulate during that season. Further, it may be added that the acute infections are commonest during the period when the cases of eczema are most frequent or severe. The seasonal congestion of the so-called deaths from eczema, which Moro considered he could establish, can probably be explained in this simple manner.[1]

[1] The deaths or ominous conditions in connection with hyperpyretic fever in eczematous children which are included in my casuistics, all occurred

The postoperative hyperpyrexias in childhood.

In French literature a symptom complex is described which is dealt with by ARMINGÉAT, among others, in a thesis with the expressive title: "Le syndrome de pâleur et hyperthérmie chez les nourrissons opérés". This work, which was inspired by OMBRÉDANNE, who had previously directed attention to the syndrome, describes a morbid picture which is characterized by rapid rises in temperature, often to the hyperpyretic level or to values approaching it, great pallor, poor pulse, dyspnoea, and often convulsions. If the condition cannot be checked promptly, death ensues. It appears as a rule within some hours after surgical measures on an infant or young child. It is often a matter of a slight operation, e. g. for harelip, phimosis, or the like. The therapy consists of antipyretic measures of various kinds. In a couple of cases ARMINGÉAT succeeded in checking the hyperpyrexia and saving the patient. These experiences confirm what a great part the hyperpyrexia plays in the course of the illness. ARMINGÉAT's observations that the rise in fever comes first, the other severe symptoms afterwards, point in the same direction. In this connection I recall ERICKSON's similar experiences among neurosurgical patients that had been just operated on.

It is obvious that the symptom complex described by ARMINGÉAT well merits the designation "hyperpyretic syndrome". I shall deal with its pathogenesis quite briefly. Even under aseptic conditions, an operative measure often causes a rise in

---

during the time of predilection during the winter and early spring pointed out by MORO. It is my intention to take up the question of the genesis and seasonal distribution of the cases of deaths from eczema for more detailed investigation on the basis of a larger material than the one advanced here. It has only been possible to elucidate the problem incompletely in this paper, in association with the subject of the occurrence, clinical course, and pathogenesis of the hyperpyretic condition during childhood, which I have dealt with here. It would also be of interest to take up for further scrutiny the question of the seasonal distribution on the whole of the hyperpyretic fever conditions in my material, but that, too, must be left for subsequent consideration.

temperature, which will probably be connected with the inevitable injuries to tissues. In the case of an infant or a small child, one will probably be prepared in general to have to keep the little patient very warm. The supply of fluid, too, will often be insufficient after the operation, whereby the physical thermoregulation due to sweating and evaporation from the skin may perhaps be hampered. This applies of course particularly to operations for lip and palate defects, where obviously high postoperative temperatures are often met with (IRISH & STEPAN, MAKAI, GERTMÜHLEN). The operative measure, as well as the narcotization and the following postoperative pains, are also likely to give rise to circulation disturbances. In view of the rôle which a deficient circulation through the skin may play for temperature rises, postoperative circulation disturbances are probable also of importance for the incidence of the hyperpyrexia in these cases. The great similarity in the symptom picture between this syndrome and that observed by ERICKSON among the neurosurgical cases is striking. The greatest difference seems to be that convulsions do not occur at all in the syndrome described by ERICKSON. This may be explained, at least in part, by the differences in age; couvulsions owing to fever in adults (or older children), who undoubtedly form the great majority of ERICKSON's casuistics, are extremely rare, while in younger children they are very common.

The therapy and prophylaxis of hyperpyrexia.

I have already pointed out the considerable recalcitrance to therapeutic measures which characterizes the hyperpyretic condition, when once established. It expresses itself, *inter alia*, in the difficulty in reducing the high fever. In one of the cases in the casuistics a little child, who was admitted with a temperature of 43°, was subjected to assiduous attempts at cooling for more than ½ hour, without the least effect on the rectal temperature. The patient subsequently died. In another case which I attended the course was as follows: It

was a child that was at first nursed at the hospital for debility, and was subsequently healthy and developed satisfactorily. At the age of rather more than 1 year she fell ill with a cold in the head, restlessness and about 40° of fever. Admitted to the hospital in a fairly good condition, with a reddened pharynx and a streak of pus on the posterior wall of the pharynx. For the rest nothing strikingly abnormal. The day after admission rapid deterioration, sopor to coma. In due course convulsions. Cyanosis, cold hands and feet, poor pulse. Lumbar puncture revealed 12 cells, but for the rest clear spinal fluid, without any increase in globulin. These symptoms appeared in association with a temperature of 41.3°. After extremely intensive fever-reducing measures, the temperature subsided to 40.0°, but subsequently rose irresistibly again to 41.3° immediately before death. Autopsy revealed paravertebral atelectases, a number of subpleural hemorrhages, and increased blood punctation in the brain. Unfortunately no microscopic examination of the brain was made. The clinical diagnosis was encephalitis, on how good grounds I am not prepared to say. It is beyond all doubt that a typical hyperpyretic or — if preferred — malignant syndrome was present, and also that the tendency towards rising temperatures was extremely intense. I could adduce several detailed examples of the same thing.

On the other hand, cases may be encountered where antipyretic measures are successful, and the patient recovers. One example of this is the case of erythrodermia desquamativa which is found in the casuistics in group 3 b. I had charge of this patient myself in my capacity as assistant physician at the Pediatric Clinic at Uppsala. Some time before admission the patient had a slight cold; but when admitted he was quite free from signs of infection and afebrile. One night soon afterwards it was noticed that the patient was very pale and seemed to be in a very bad state. His temperature was taken and proved to be 42.3°, the highest temperature found recorded among the patients in my casuistics who survived their hyperpyrexias. The patient, who appeared moribund,

was promptly treated with cool baths and cool packs. The temperature fell to c. 40.0°, and the patient looked better. During the bath the patient had an attack of convulsions. The following day, when the temperature was c. 40°, he again had an attack of convulsions, but looked better otherwise. He subsequently became afebrile. No signs of infection could be proved in connection with the high fever. He was a breast-fed child. No great dyspepsia or any loss of weight worth mentioning appeared in connection with or preceding the hyperpyrexia. The patient had received a perhaps rather too energetic general astringent treatment for his universal skin changes. I had a vivid impression that in this case the physical thermoregulation via the skin was practically or entirely eliminated when the high hyperpyrexia was observed. After the discontinuance of the radical treatment for the skin changes, the fever ceased almost immediately.

The following case, which was nursed in the Children's Department at Linköping, I followed in detail myself. It was that of about a year-old boy, who had had eczema since about the age of 3 months. When admitted the patient was completely unaffected and afebrile. He had a scaly eczema on the top of his head and on his cheeks. The skin on his body and limbs was generally very reddened, with dense papules; severe itching and numerous marks of scratching. On his neck there were indolent lymphatic glands up to the size of a large brown bean. Blood eosinophilia 25 %. The night after admission the patient suddenly had a rise of temperature up to 41.8°. Prompt cooling measures were successful. The patient was very pale and exhausted, the eczema had suddenly practically disappeared and did not return until the 5th day after admission. On the day after admission, also, the patient had fever, maximum 39.6°, but was subsequently subfebrile until about 1 month after admission, when he had a moderate fever in connection with a slight nosocomial throat infection. He was than not affected in the slightest. Before the hyperpyrexia the patient had been treated with a permanganate bath, 1 % salicylic vaseline and a cooling salve. The hyperpyrexia was

very quickly observed, probably owing to my principle of drawing the attention of the nurses not least the night-nurse, in cases of eczema, to the possibility of hyperpyrexia. In this case also some disturbance in cutaneous circulation set in, with great pallor of the skin (and disappearance of the eczema) as a result.

In a case of cholera infantum in a 4-months-old child, who already 48 hours before admission had had a transient temperature peak up to 41.3° and was very poorly when admitted, with apathy and great desiccation, bad colour and pulse and a temperature of 41.3° again, cooling was very successful. In spite of violent diarrhoea and convulsions during the whole of the 24 hours after admission, a rapid improvement in the condition soon set in.

However, a definite fall in temperature which is not immediately followed by exitus, is not always a certain sign of a favourable result. In a 6-months-old girl suffering from cholera infantum, as a result of faulty bottle feeding (superalimentatic), the temperature when she was admitted was 41.4°. Subsequently a continuous fall in temperature took place for 48 hours down to 37.8° immediately before death. In this case the intoxication symptoms did not yield, although a fall in temperature, which cannot be said to indicate collapse, was obtained. Cases of this kind are rare, however, in my casuistics, which is also shown by the high frequency of final hyperpyrexias.

The experiences described here show the importance of trying to combat a proved hyperpyrexia with grave general symptoms as promptly as possible. But the first two cases described, among many others, show the great recalcitrance to antipyretic measures which often characterizes the hyperpyretic syndrome. This shows that prophylactic measures against hyperpyrexia must be more valuable than therapeutic ones. Is such a prophylaxis possible and how is it to be achieved?

The most important measures are, *inter alia*, meticulous and continuous temperature control in all conditions where experience has shown that there are greater risks than usual

of the occurrence of a hyperpyrexia.[1] Among these are the eczematous children, further all "stigmatized" children of the kind of which group 3 shows numerous examples, and finally all children with fever, especially cases in which the temperature shows a tendency to rise sharply, or when temperatures above 40°, above all over 40.5°, are observed. Children who have just been operated on also should be watched carefully. One should then, *inter alia*, remember to moderate the protection against loss of heat (clothing and bedclothes). Pay attention to the temperature of the room, especially in the summer, and give antipyretics, e. g. in the form of acetylsalicylic acid in suitable, not too small doses. If these measures are ineffective, or if even a further rise in temperature is observed, cool spongings, cool baths, or preferably cool packs should be given, naturally with a continued careful temperature control. In cases of great skin anemia and poor circulation, cool enemas may be effective.

I have already pointed out in the pathogenetic discussion that a deficiency of fluid also probably plays a rôle in connection with the hyperpyretic condition. Thus, bearing in mind the risk of hyperpyrexia, it will probably be rational to provide for a sufficient and effective supply of fluid. In cases of severe circulation disturbances, intravenous supplies of fluid, or possibly a transfusion, may be resorted to. I have not yet any personal experience of such measures.

Among prophylactic measures of importance in this connection, the way in which the transport of feverish children is effected is certainly not without practical importance. I have seen several cases where the patients — in every case it was a question of small children — after a journey taking c. 1

[1] It is of interest that, in his above-quoted work, ERICKSON pointed out that, in his department, since they began systematically to follow the course of the temperature after neurosurgical operations in cases where hyperpyrexia, with its disastrous consequences, might be expected, and since prophylactic measures have been taken against rises in temperature, the frequency of such cases has fallen greatly (during 2 years immediately before the introduction of these measures there were at least 21 cases of this type; during the following 4 years only 5 cases had occurred).

hour, or at most 1 1/2 hours, arrived at the hospital dead, with hyperpyretic temperatures, and where the unanimous statements of relatives, sometimes also of the doctor who sent them, and who had seen the patient immediately before the journey, indicated that there had probably been nothing serious the matter, and where no hyperpyretic temperature had been found previously. In these cases the patients were dressed from top to toe and wrapped up in blankets. I suggest that it is very probable that these children died owing to overheating, which is the more apt to appear as a result of the combination of fever and the almost complete elimination of all the conditions for the physical thermoregulation by way of the skin. The all too widespread dread — among people in general in Sweden at least — of cooling in cases of fever, a conception which perhaps has its roots in age-old ideas of humoral pathology, must therefore be combated. When I have an opportunity to do so, I now point out the risk of overheating in the case of children with fever during lengthy journeys.

Among prophylactic measures against hyperpyretic fever conditions should perhaps be included the measure of not unnecessarily hospitalizing "stigmatized" children, e. g. mongolians, eczematous children and children with cerebral injuries. If they fall victims to nosocomial infections, there is a relatively great risk that they will succumb to hyperpyrexia. In any case one should take the greatest care to try to protect them from nosocomial infections. Among the cases of this nature which are included in my casuistics, none of the mongolians died of nosocomial infections, but all of them were admitted for fever illnesses. The majority of fatal nosocomial infections occurred among the cases with congenital vitia, some among those with cerebral vitia, and in all three cases of osteogenesis imperfecta.

The following case from my own experience illustrates the risk of nosocomial infections in "stigmatized" children. It was that of a new-born girl who was nursed in the Children's Department at Linköping for a severe septic icterus. *Inter*

alia, she had opistotonus, so that a cerebral injury, so-called kernicterus, was to be suspected, and her subsequent physical and psychomotorial development was very poor. She also had repeated attacks of convulsions. As the parents desired that nothing should be left undone to cure their child, I considered it my duty to advise sending her to one of the pediatric clinics in Stockholm, so that the parents might get sufficiently authoritative advice, which should prevent them from going from one doctor to another in the vain hope of a cure. My suggestion was accepted. The girl, then a little over 1 year old, was admitted, free of fever, to the hospital I had suggested. There she contracted a nosocomial infection and died with a steeply rising hyperpyrexia up to c. 42.0°, a result which, in view of the casuistics advanced here, cannot be considered surprising. No meningitis was present, only bronchopneumonia.

Modern chemotherapy has changed our attitude towards the therapy in fever illnesses in many ways. Thanks to it we now have at our disposal a causal therapy in many severe infection illnesses. This will certainly prevent hyperpyretic fever in a good many cases. The preparations in use are not antipyretic in the ordinary sense; their temperature-reducing effect, which is so striking in many cases, is indirect and is conditioned by their direct effect on the cause of the illness, the pathogenic bacteria. In view of the prophylaxis of hyperpyrexia, one advantage of the new chemotherapy is the close observations of temperature which must now be made to control the therapeutic effect.

Survey and concluding remarks.

The present work has been called a clinical study of fever. I would emphasize the epithet *clinical*. Although I have made certain attempts to give a theoretical explanation of the origin of the hyperpyretic condition, and of the connection between the hyperpyrexia and the severe general symptoms which often make their appearance, I am conscious of how

incomplete and inadequate my treatment of these complicated questions must be. This is due, *inter alia*, to the difficulty of surveying the literature and the theoretical fields of knowledge which are of importance for an analysis of these conditions. The main point of the work lies in the purely clinical field, in the presentation of a relatively large material of hyperpyretic conditions in children, in a scrutiny from practical-clinical points of view of the prognosis, the constitutional and milieu factors which are of importance of their origin, and a description of the symptomatology, the differential diagnosis, prophylaxis and therapy of the hyperpyretic conditions. Among the results which have been reached I would point out particularly: 1) the seemingly special predisposition for hyperpyrexia in children, especially younger children, suffering from more or less severe non-infectious somatic or psychic morbid conditions or defects, 2) the poor prognosis in the case of hyperpyretic conditions in children under 2 years, even when the cause of the fever is not primarily meningitic (or cerebral), 3) the dominating importance of hyperpyrexia for the prognosis in children under 2 years, so that, in conditions which are not primarily meningitic or cerebral, even grave somatic or psychic morbid conditions or defects, which otherwise affect the prognosis in an acute infection illness, prove to be without definitive importance for the latter, and 4) the short interval between the onset of death and the hyperpyretic temperature rise. The observations in points 3 and 4, compared with similar experiences with other forms of hyperpyrexia in which infectious factors appear to play a subordinate rôle, or no rôle at all, as e. g. in the case of heatstrokes and certain postoperative hyperpyrexias, both in infants and small children, after ordinary simple operations, and in adults (or children) after certain neurosurgical measures, above all on the base of the brain, seem to me to argue that in all probability the hyperpyrexia is usually primary in relation to the severe general symptoms which are then usually met with. Consequently the preconditions for a successful therapy or prophylaxis appear to be that the hyperpyrexia can be rapidly over-

come, or that endeavours be made to prevent it. I have therefore proposed the designation "hyperpyretic syndrome" for the symptom complex in question. I have tried to emphasize both the points of agreement and the difference between this conception and the malignant syndrome of the French pediatric clinicians.

Direct observations, both my own and those of others, and, *inter alia*, a discussion of the conditions for the appearance of hyperpyrexia, e. g. in eczematous children, indicate that overheating or insufficient attention to the condition for physical thermoregulation, especially when infectious fever conditions are already present, are probably factors of importance as contributory (and influenceable) causes of the hyperpyretic conditions in childhood. From a practical point of view it is therefore particularly important to maintain a careful and continuous temperature control of children, especially infants and small children, who fall ill with fever, especially high or rapidly rising fever. Particular attention should be paid to the control of temperature in the case of children who may be assumed to be specially disposed to hyperpyrexia, among them eczematous children and infants and small children who have just been operated on. Tendencies towards great rises in temperature must be countered with suitable measures as regards coverings, room temperature, supplies of fluid, calculated to create favourable conditions for the physical thermoregulation by way of the skin to assert itself, possibly and when necessary seconded by antipyretic measures of various kinds (hydrotherapy, antipyretic drugs). Other general treatment also, which, *inter alia*, aims at counteracting or preventing circulation disturbances, especially in the skin, are measures which are probably of at least indirect importance for the physical thermoregulation. It is a matter of trying to break, in good time, the vicious circle which an unchecked fever may set up.

The fever problem plays a surprisingly insignificant rôle in the present-day clinical literature. Interest is shown in the course of a fever from the diagnostic and prognostic

points of view, but comparatively little attention is paid to the fever condition in itself, which is of course a fundamental feature in the majority of acute morbid conditions which are not purely traumatic. The heart function, circulation, respiration, kidney function, blood chemistry, are carefully studied, and endeavours are made as far as possible to intervene prophylactically or therapeutically against the disturbances which arise. But in the matter of direct measures against rises in temperature, striking indifference, or at any rate indecision, is shown. Although this indifference in our days, when for many acute infection conditions there is available an often very effective causal therapy (e. g. the modern chemotherapy, which was inaugurated by DOMAGK), is explicable and defensible, yet hyperpyretic conditions, or conditions with hyperpyretic tendencies which are associated with an imminent menace to life, still play no small practical rôle, and this appears to be the case especially in the early years of life.

The question of whether one ought to fight fever or not has been a dominating one in medical theory and practice since very ancient times and until quite recently. For ancient humoral pathology the heat of fever was the most important of the body's natural means of defence in the morbid condition, when the "phlegm" in the body was increased, so that the harmony of the fluids of the body was disturbed. By the "phlegm" was meant the thick layer of fibrin which is formed in the blood drawn off in phlebotomy in infection illnesses. The doctrine was that the heat of fever is designed to drive the "phlegm" out of the body, and therefore it should be maintained by every means. The dread of cooling in fever illnesses, which is so firmly rooted, at least in the Swedish general consciousness, has thus, as I have indicated above, distinguished and ancient traditions. The doctrine of the usefulness of the heat of fever dominated medicine right up to the 18th century, when BOERHAVE taught instead that fever heat was injurious and therefore ought to be combated. The break with the ancient humoral pathological conception

of the usefulness of fever heat was still more strongly marked at about the middle of the 19th century, thanks to CLAUDE BERNARD's studies of the generation of heat in the warm-blooded animal organism, in the course of which, by experiments in overheating, he proved that death quickly and inevitably takes place if the body temperature rises to 5°—6° C. above normal. To CLAUDE BERNARD fever heat therefore appeared as a poison, which in larger doses, i e. in hyperpyrexia, is quickly fatal, and injurious in all circumstances. His opinion is pregnantly expressed in the well-known war-cry against fever: "La véritable danger, c'est la chaleur, c'est contre la chaleur que nous devons nous armer." In his monograph, published in 1875 and quoted above, the German-Swiss clinician LIEBERMEISTER followed up CLAUDE BERNARD's line of thought, and carried on active propaganda for energetic antipyretic therapy. At about the same time, thanks to chemico-pharmacological research, several new antipyretics were introduced into the clinic, even though hydrotherapy was the most important and the method of treatment most widely employed. A reaction soon appeared, however, against the palpable exaggerations as to this therapy. The present-day medical conception of the importance of fever diverges from the older, mutually radically different points of view, *inter alia*, in its indifferentism. Inasfar as this is an expression of a well-motivated reserve when it is necessary to take up an attitude towards such a complicated problem as that of fever, and towards the question of the usefulness or injuriousness of fever, it is correct and well-founded. But there will probably be a danger that, owing to the slight attention which, as far as can be judged, is paid to the fever problem itself today, the knowledge among doctors of the danger of excessively high fever temperatures, especially in the early years of childhood, and of the practical importance of trying, if possible, to prevent them, is being lost. In the matter of the hyperpyretic temperatures, CLAUDE BERNARD's war-cry is completely justified.

Summary.

The author gives an account of a series of 232 cases of illness in children (0—12 years old), who, on at least one occasion, exhibited a temperature of at least 41.0° C. The most commonly recorded cause of fever was acute and severe affection of the air passages in the form of pneumonia, bronchopneumonia and capillary bronchitis. Meningites (tuberculous und purulent) were also relatively numerously represented. The cases have been divided into three groups. Group 1 (121 individuals) comprises cases in which, apart from the acute fever condition, the patient exhibited no provable morbid condition, and in whom the acute infection had not its site or essential focus in the brain or meninges; group 2 (34 individuals), cases where acute severe meningitic or cerebral or closely allied morbid conditions were present; and group 3 (77 individuals) patients in whom more or less far-reaching somatic or psychic morbid conditions, or defects independent of the acute fever condition, were present. The treatment of the material, *inter alia*, has given the following results:

1. Prognosis: The total mortality amounts to 129 (= 56 %). Group 2 has the worst prognosis, with 33 deaths out of 34 (= 97 %), next follows group 3 with 52 deaths out of 77 (67.5 $\pm$ 5.3 %), and finally group 1, with 44 deaths out of 121 (36.4 $\pm$ 4.4 %). Within group 1 there is a statistically verified higher mortality for the ages under 2 years in comparison with ages above 2 years. A comparison between the mortality within groups 1 and 3 in the ages below 2 years, shows good agreement from the statistical point of view between the groups, and this also holds good for the ages under 1 year in the same groups. The difference in the prognosis between groups 1 and 3 is thus entirely due to the fact that the higher ages are considerably more numerously represented in group 1 than in group 3.

2. There is a special disposition to fall ill with hyperpyretic fever among children who are suffering from more or

less grave somatic or psychic morbid conditions or defects. (For the rest see the casuistics and discussion on p. 6 and 13).

3. It is possible that there is a greater disposition to fall ill with hyperpyretic fever before the age of 2 years, but no definite conclusion can be drawn as to this from the present material.

4. In the cases ending fatally the last temperature taken was the highest in 79.8 ± 3.5 % of the cases. Within groups 1 and 3 together the corresponding frequency was 77.1 ± 4.3 %. In a statistically verified majority of the cases the terminal temperature was the highest in groups 1 and 3 together. A study of a control material of cases of fever conditions ending fatally in children who did not exhibit a hyperpyretic fever during the fatal illness, shows that in these cases there was no dominating tendency towards terminal rises in temperature. In this series the highest temperature observed in a statistically verified majority among the cases was not the last one before death, but an earlier one.

5. Within groups 1 and 3 it proves that, among the survivors, the median for the highest temperature measured is 41.1°, while among those who died it is 41.5°. Among the survivors the frequency of a maximum temperature of at most 41.2° was statistically higher than among the dead. On the other hand, the frequency of temperatures of at least 42.0° was considerably higher among the dead than among the survivors. The highest temperature measured in some of the survivors was 42.3°, in the dead 43.3°.

6. There is not only a close time connection (cf. point 4 above), but also in all probability a causal connection between the hyperpyrexia and death. Above all, the remarkable circumstance that the prognosis for children under 2 years within group 1 exhibits good statistical agreement with the prognosis for children of the same age within group 3, shows that the hyperpyrexia will probably be of great importance in connection with the onset of death. For if this special factor did not exercise a decisive influence, the

prognosis should be considerably better in group 1 than in group 3 where — apart from the acute fever or infection condition — morbid conditions or defects, in themselves likely considerably to disimprove the prognosis in cases of acute infection illnesses, were present in all the cases. The observations in point 5 as to the connection between the height of the maximum temperature measured and the prognosis quo ad vitam also point in the same direction.

7. The outcome of a discussion of the pathogenesis of hyperpyrexia is, *inter alia*, that the following factors are of importance: a) circulation disturbances, especially in the skin, b) disturbances in the central thermoregulation, and c) insufficient attention to the conditions for the physical thermoregulation conducted via the skin in the matter of clothing, room temperature, fluid supply, etc.

8. In cases of hyperpyretic temperatures, there is a fairly common and typical symptom complex, which is characterized by disturbances in consciousness, frequently coma, general flaccidity of the muscles, possibly alternating with convulsions, great pallor of the skin, and hurrid, sometimes heavy or racing respiration, and weak, rapid pulse, implying an imminent menace to life. The designation *the hyperpyretic syndrome* is suggested for this symptom complex.

9. Certain of the acute, menacing, often fatal, conditions, which in the cases ending fatally are called "deaths from eczema", are an example of the hyperpyretic syndrome. With these conditions an all too vigorous and thorough-going treatment with salves and bandages and insufficient attention to the physical thermoregulation conditions, will often be of importance. The condition of pallor and hyperpyrexia ("Syndrome de pâleur-hyperthérmie", OMBRÉDANNE) met with after operative measures on infants and small children, is also an example of the hyperpyretic syndrome.

10. The primary object of the therapy in the case of the fully developed hyperpyretic syndrome is to reduce the temperature as promptly as possible. Judging from clinical ex-

perience, however, this is often very difficult, or impossible, and, *inter alia*, the time during which the hyperpyrexia has been present will probably be of importance. Some favourable cases of the fully developed hyperpyretic syndrome are described. More important than the therapy, however, is the prophylaxis, which consists, *inter alia*, of careful temperature control, especially in younger children who are suffering from acute infections or eczema, or who have recently been operated on. In these cases every tendency towards a sudden rise in temperature, especially if it approaches the hyperpyretic temperatures, must be combated, *inter alia*, by attention to the thermoregulation conditions (clothing, room temperature, fluid supply), and possibly also with the help of hydrotherapy and antipyretics. The risk of overheating in fever conditions, when possibly hyperpyrexia is the result of a combined effect of an endogenous fever condition and treatment injuries (unsuitable, too closely fitting, and too warm clothing, etc.), should be carefully watched in infants and small children.

Note.

Since the manuscript of this work was completed there has come into my hands a paper by H. Lemaire and H. Turquety, published in Paris Médical, *49*, 23 Nov. 1923, p. 364, entitled "Le syndrome hyperpyrétique du nourrisson, ses rapports avec la septicémie". In this work, under the name "le syndrome hyperpyrétique", a condition is depicted which clearly corresponds very closely to the one I have described under the same designation. Thus it is characterized by the sudden onset of an excessive rise in temperature up to 40°, 41°, 42° C. It is often ushered in by convulsions, great pallor in the face, often also cyanosis of the lips and cheeks, general feebleness of movement (adynamie extrême), and a lack of reaction to external stimuli, progressive deterioration, with sunken, hollow eyes. Death takes place within 24 to 48 hours. According to Lemaire and Turquety, the syndrome

usually makes its appearance more or less unexpectedly during the course of apparently benign affections, such as dermatosis, bronchitis or gastro-intestinal affections.

References.

ARMINGÉAT, J., Thèse, Paris 1929. — BERNARD, C., Leçons sur la chaleur animale, Baillière, Paris 1878. — BOYD, E., Am. J. Dis. Childr., *33*, 867, 1927. — ERICKSON, T. C., Brain *62*, 172, 1939. — FEER, E., Corresp.-Blatt f. Schweiz. Aertze, *34*, 2, 1904. — ——, Schweiz Med. Wochenschr. *10*, 145, 1929. — GRAFE, E., Die pathologische Physiologie d. Gesamtstoff- u. Kraftwechsels b. d. Ernährung d. Menschen, Bergmann, München 1923. — GIERTHMÜHLEN, F., Münch. Med. Wochenschr., 1928:II, 1608. — HAMMAR, J. A., Act. Pæd., *21*, 241, 1930. — HERLITZ, G., Act. Pæd. *29*, suppl. 1, 1, 1941. — HÓRANYI-HECHST, B., Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., *104*, 256, 1935/36. — HUTINEL, V., Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance, Masson, Paris 1927, cit. after MARQUÉZY a. LADET. — IRISH, H. E., o. STEPAN, C. E., Am. J. Dis. Childr., *58*, 320, 1939. — KORNBLUM, K., Arch. Neur. a. Psych., *13*, 754, 1925. — LADET, M., Thèse, Paris 1937. — LAUDA, E., Fieber, Wesen, Ursachen, Differentialdiagnose u. Therapie, Springer, Wien, 1936. — LIEBERMEISTER, C., Handb. d. Pathologie u. Therapie d. Fiebers, Vogel, Leipzig, 1875. — LUSK, G., The Science of Nutrition, Saunders, Philadelphia & London 1928. — MAKAI, E., Münch. Med. Wochenschr., 1928:I, 511. — MARQUÉZY, R. A. et LADET, M. Rapp. X:e Congrès d. Pédiatrie d. langue française, Paris 6—8 oct. 1938, 121. — MORO, E., Ekzema infantum u. Dermatitis seborrhoides, Springer, Berlin 1932. OMBRÉDANNE, Précis de chirurgie infantile, Ire Éd. 1923, cit. after ARMINGÉAT. — OMOROKOW, I., Hist. u. Histopath. Arb. V. d. Grosshirnrinde, herausgeg. v. NISSL. u. ALZHEIMER, *6*, 1, 1918 (Fischer, Jena). — SCHWARTZ, A. B., J. PEDIATR., *4*, 172, 1934. — SIWE, S., Uppsala läkarefören. Handl., *39*, 203, 1934. — STETTNER, cit. a. GREVING u. GANG, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., *129*, 1, 1932. — STOELTZNER, W., Handb. d. Kinderheilk., herausg. v. PFAUNDLER & SCHLOSSMANN, I, Vogel, Berlin 1931. — WEGMAN, M. E., J. Pediatr., *14*, 190, 1939. — YOUNG, M. & TURNBULL, H. M., J. Path. a. Bact. *34*: *1*, 213, 1931.

AUS DER PEDIATRISCHEN KLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES, KRANKENHAUS NORRTULL, STOCKHOLM. VORSTAND: PROF. A. WALLGREN.

Zur Frage der Anatomie und der Motorik des Pylorusmundstücks und des Magenmotors im normalen und pylorospastischen Säuglingsmagen.

Von

WILH. WERNSTEDT.

Vor 30—40 Jahren war ich mit Untersuchungen über die spastische Pyloruskontraktur (Pylorospasmus) der Säuglinge beschäftigt und im Anschluss daran auch mit Studien der normalen anatomischen Verhältnisse des Säuglingsmagens. Es war nicht schwierig, an dem Material das Vorkommen des von JONNESCO unter dem Namen Canalis pylori bei älteren und jüngeren (Fig. 1) und später von E. MÜLLER unter derselben Benennung besonders beim Fötus und Kinde (Fig. 2 u. 3) beschriebenen zylindrischen Teil an dem pyloralen Ende des Magens zu bestätigen. Am pylorospastischen Magen war dies ein regelmässiger Befund, am normalen ein sehr gewöhnlicher.

Die Natur dieser Bildung scheint schon von Anfang an Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten gewesen zu sein. Bezüglich des Pylorospasmus meinten manche (HIRSCHSPRUNG), dass eine anatomisch präformierte Anhäufung von Muskelgeweben die Ursache der zylindrischen stenosierenden Bildung war. Andere dagegen (THOMSON) sahen darin das Zeichen eines Kontraktionszustandes (Krampfes). Ähnliche Meinungsverschiedenheiten ergaben sich beim Beurteilen des normalen Magens. Einerseits wurde (E. MÜLLER) die Meinung vertreten, dass die zylindrische Endpartie eine morphologisch freistehende, mit mächtiger Muskulatur versehene Bildung war. Anderer-

seits wurde (TOLDT) geltend gemacht, dass die fragliche Bildung durch eine Muskelkontraktion zustande gekommen sei.

Meine Untersuchungen bestätigten sowohl in der Frage des stenosierten wie des normalen Magens die Auffassung dass die zylindrische Partie als ein Kontraktionsphänomen aufzufassen war. Die in situ gehärteten Mägen zeigten alle die für einen Kontraktionszustand karakteristischen grob- und feinanatomischen Einzelheiten. Zu der Auffassung des Canalis als ein Kontraktionsphänomen führte auch eine Untersuchung von Organen, die durch Dilatation nach einer von PFAUNDLER angegebenen von mir etwas modifizierten Methode (Ausspannung mit Wasser unter regulierbarem Druck des unter Wasser niedergesenkten Magens) von postmortal fortbestehenden Kontraktionszuständen befreit waren. Folgender Auszug aus meiner Arbeit von 1906 mag die Resultate näher beleuchten.

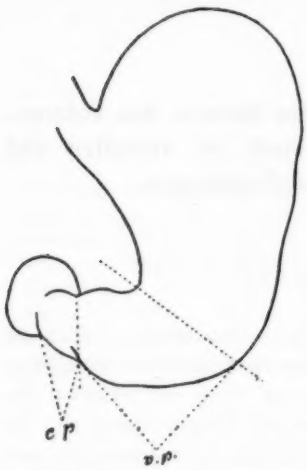


Fig. 1. Einteilung des pyloralen Teils des Magens von JONNESCO. *c. p.* = canalis pylori. *v. p.* = vestibulum pylori.

»Von besonderem Interesse ist ein näheres Studium des Verhaltens des Antrums im Verlaufe des Druckversuches. Wo dieses oder ein Teil desselben einen typischen »Canalis pylori» bildet, sieht man nämlich, wie das kanalförmige Stück immer kleiner und kleiner wird, indem nach und nach der Pylorusmündung immer näher und näher gelegene Teile desselben dilatiert werden. Eigentümlich ist es zu beobachten, wie scharf die Grenze zwischen dem dilatierten und dem nicht dilatierten Teil des »Canalis pylori» sich hierbei oft abhebt. In der Regel buchtet nämlich, besonders an der Curv. min. der Rand des dilatierten Teiles unterhalb der nicht dilatierten Partie blasenförmig aus, etwa wie der geräumige Teil einer Medizinflasche unter den Flaschenhals.

Bei einem grossen Teil der mit 30 Cm. Druck behandelten Mägen verschwindet der »Canalis pylori» nicht völlig. Hierbei

verändert er sich doch, seiner Form nach gewöhnlich in der Weise, dass die Schnürfurche an der Magengrenze am Rande der Curv. min. entlang dem Sulcus pyloricus immer näher rückt, während sie an der Curv. maj. ziemlich unverändert an ihrer ursprünglichen Stelle stehen bleibt. Die Schnürfurche, die vor dem Druckversuch eine mehr oder weniger mit dem Sulc. pyl. parallele Richtung hatte, wird also nach demselben an der Curv. min. stark mit dem Sulc. pyl. konvergieren, und die ganze kanal-

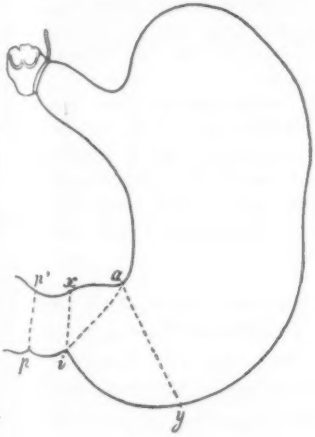


Fig. 2.

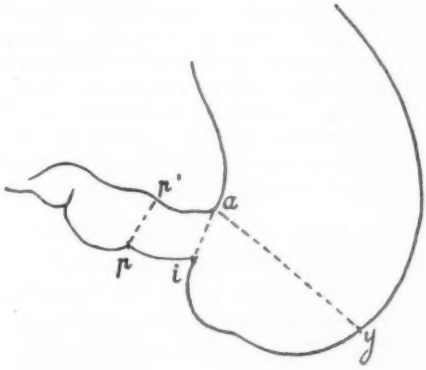


Fig. 3.

Fig. 2—3. Zwei Bilder MÜLLERS (nach SCHWALBE), die die wechselnde Ausbreitung der *jonnesco-müllerschen* Kontraktionskanäle darstellen. An dem einen Magen (Fig. 2) beschränkt sich der *müllersche* »Canalis» (*pp' xi*) etwa auf das Pylorusmundstück (= *torgersenschen* »Canalis»), an dem anderen (Fig. 3) umfasst er sowohl das Pylorusmundstück wie (an der kleinen Kurvatur) den Magenmotor (= den ganzen *forssellschen* »Canalis»).

förmige Partie erhält hierdurch von vorne gesehen ein nahezu kreissektorähnliches Aussehen. Auf diesen Überrest des »Canalis pylori», den ich auf Grund seiner grossen Ähnlichkeit mit der stenosierten Partie in meinen in stark diastolischem Zustande befindlichen Stenosemägen in Tab. I stenose-ähnliches Antrum genannt habe, werde ich Veranlassung haben im Folgenden zurückzukommen.

Überall wo dieser Kanalrest fortbesteht, finden wir nun beim Durchschneiden desselben dieselben verdickten Wände und faltige Schleimhaut, die, wie wir bereits gesehen haben, den »Canalis pylori» in dem in situ gehärteten Mägen charakterisiert, während dagegen

im dilatierten Teil die Wand dünner geworden und die Schleimhautfalten glattgestrichen sind.

Durch die Druckversuche wird also die oben bei der Untersuchung des in situ gehärteten Organs ausgesprochene Vermutung bestätigt, *dass der »Canalis pylori» hauptsächlich als ein gelegentliches Kontraktionsbild und nicht als eine von dem Kontraktionszustand unabhängige und anatomisch konstante Bildung zu deuten ist.* Wie nachstehend gezeigt werden wird, hat die stenosierte Partie in den Stenosemagen in mehrfacher Hinsicht Ähnlichkeit mit dem s. g. »Canalis pylori», so dass also unsere Auffassung von der Natur derselben keineswegs bedeutungslos ist für die richtige Beurteilung der Natur der »angeborenen Pylorusstenose».

Dass indessen auch ein tatsächlich anatomisches, von den Kontraktionszuständen unabhängiges, kanalförmiges Stück in der Nähe des Pylorus vorkommen kann, will ich keineswegs in Abrede stellen. Aber es scheint mir, als ob eine solche Bildung zu den Ausnahmen gehörte. Selber bin ich nicht ganz sicher einen derartigen vom Kontraktionszustande völlig unabhängigen Canal. pyl. bisher beobachtet zu haben».

Diese Untersuchungsserie berechtigte also wegen noch bestehender Kontraktionszustände eines Teiles des Canalis, nicht zu einer Ablehnung der Möglichkeit, dass eine von Kontraktionszuständen völlig unabhängige kanalförmige Partie in dem nach den Ausdehnungsversuchen fortbestehenden doch nicht von der Kontraktion befreitem Kanalrest bestehen konnte. Fortgesetzte Versuche unter Anwendung eines stärkeren Druckes zeigten in der Tat (1907), dass auch in Mägen, die vollständig von Kontraktionszuständen befreit waren, eine kleine pylorale Endpartie mit dem für die stenosierte Partie des Pylorospasmusmagens (resp. mit den bei den früheren Versuchen in Kontraktionsstellung zurückgebliebenen Kanalresten) charakteristischen zirkelsektorförmigen Aussehen unterschieden werden konnte (Fig. 4). Nur in seltenen Fällen war diese kleine pylorale Endpartie ebenso scharf von der Umgebung abgegrenzt wie in den pylorospastischen Mägen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle war die Partie (besonders an der kleinen Kurvatur) weniger scharf abgegrenzt, manchmal nur angedeutet (Fig. 5). Selten wurde jede Spur einer derartigen Partie vermisst.

Die anatomische Differenzierung beschränkte sich jedoch nicht allein auf die äussere Form. An den aufgeschnittenen Mägen (den normalen wie den pylorospastischen) wurde nämlich (Fig. 6) an der grossen Kurvatur festgestellt, dass die Muskulatur nicht, wie man bisher angenommen hatte, am kräftigsten an dem Sphincter pylori sondern am oralen Eingang des zirkelsektorförmigen Endteils entwickelt war. Im und am Sulcus intermedius, der an der Curvatura major die orale Grenze bildet, waren die zirkulären Muskelbündel kräftiger als

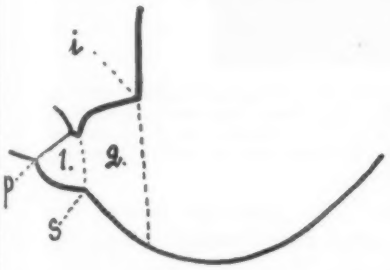


Fig. 4.

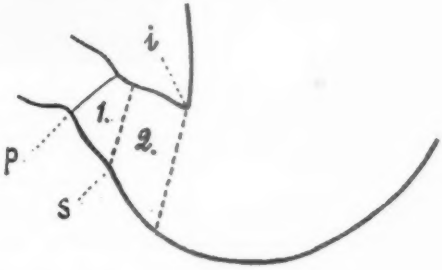


Fig. 5.

Figg. 4—5. Abbildungen von zwei in ihre »Grundform» übergeführten Säuglingsmägen. Der eine (Fig. 4) zeigt ein scharf ausgebildetes, der andere (Fig. 5) ein nur angedeutetes Pylorusmundstück. 1. = Pylorusmundstück. 2. = Magenmotor. *p* = Pylorus. *s* = Sulcus intermedius (bezw. Sphincter intermedius). *i* = Incisura angularis.

an irgend einer anderen Stelle. Diese an einen Sphincter erinnernde Muskelanschwellung nannte ich nach der Furche Sphincter intermedius. Zwischen dem Sphincter intermedius und dem Sphincter pylori, die auf beiden Seiten die zirkelsektorförmige kleine Partie abgrenzten, war die Muskulatur dieser kleinen Partie weniger kräftig. Am schwächsten war die Muskulatur gleich neben dem Pylorussphincter. An der Schnittfläche der Curvatura minor entlang konnten nicht wie an der Majorseite zwei Sphincterbildungen unterschieden werden. Es zeichnet sich hier eine kräftige vom Pylorus oralwärts abnehmende, einem Trinkhorn ähnliche (an den pylorospastischen Mägen manchmal mehr bohnenförmige Muskelmasse [Torus]) ab. Schliesslich wies ich (1913) und zwar sowohl an

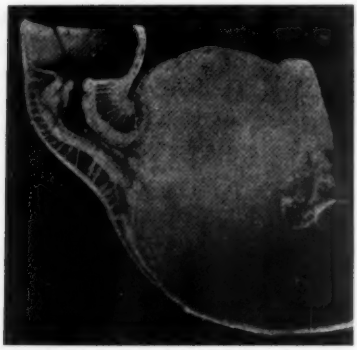


Fig. 6. Der Pylorusteil eines pylorospastischen Säuglingsmagens. Man erkennt eine gewaltige Anschwellung der Muskulatur (Sphincter intermedius) am oralen Eingang des stenosierten Pylorusmundstücks und die trinkhorn- oder bohnenähnliche Anschwellung (Muskeltorus) an der kleinen Kurvatur.

Säuglings- wie an Affenmägen nach, dass die Fasern der zirkulären Muskulatur in der zirkelsektorförmigen Endpartie nicht parallel zu dem Sulcus pylori verliefen. Die Pylorusöffnung steht nämlich nicht quer zu der Längsachse der Passage, sondern schief, da ihr kranialer Rand näher an der Incisura angularis als an dem kaudalen Rand liegt. Durch diese schiefe Stellung des Pylorus nehmen infolgedessen die um das Pylorusmundstück herumlaufenden zirkulären Bündel einen schiefen Verlauf in Richtung auf den Pylorus zu (Fig. 7). Nur die mehr oralwärts gelegenen Bündel laufen in vollständigen Schlingen um die zirkelsektorförmige Partie herum. Die dem Pylorus am nächsten liegenden Schlingen werden aber an ihrer kranialen Partie abgeschnitten, so dass nur die kaudalen Reste derselben bestehen und schief den Sulcus pyloricus treffen, um, wie es scheint, in den Pylorussphincter einzutauchen. (Fig. 7.)

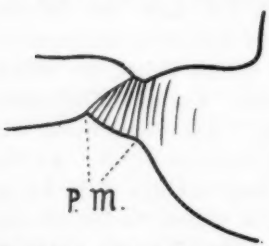


Fig. 7. Schematische Darstellung des Verlaufes der zirkulären Muskelbündel des Pylorusmundstücks des Säuglings- und Affenmagens nach WERNSTEDT.

Meine Untersuchungen wurden

von anatomisch-röntgenologischer Seite einer scharfen Kritik unterworfen, auf die ich hier nicht eingehe. Zu dieser Zeit (1911) und im Zusammenhang damit erschien eine röntgenologische Arbeit von FORSSELL. F. lenkte darin unter anderem die Aufmerksamkeit auf den rechts von der Incisura angularis befindlichen Magenteil und die kräftige Peristaltik, die sich hier abspielte. Gestützt auf eine eingehende Analyse der be-

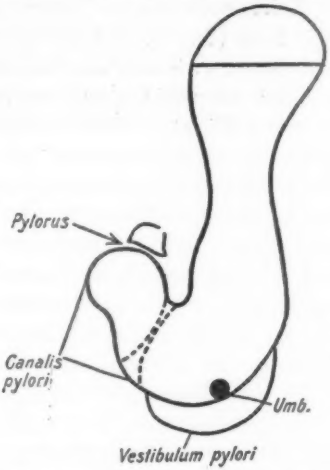


Fig. 8. Schematische Röntgendarstellung des Magens nach FORSSELL. Die gestrichelten Linien von der Incisura angularis nach der grossen Kurvatur markieren den Ort, wo die Ringwelle einsetzt und wo die orale Grenze des *forssellschen* »Canalis» verläuft.

kannten KRR-röntgenkinematographischen Bildserie über die Bewegung dieser Magenpartie wie auch auf eigene Beobachtungen stellte FORSSELL im Anschluss an die genannten Forscher fest, dass eine tiefe einschnürende Kontraktionswelle (die Ringwelle) von der Incisura ang. (»gerade von der Tiefe der Incisur») aus nach dem Pylorus verlief. Nachdem diese Ringwelle etwa zwei Drittel des Weges zum Pylorus vollendet hatte, blieb sie stehen und ging in eine konzentrische Zusammenziehung des letzten Drittels der fraglichen Partie über.

Diesen zwischen Incisura angularis und Pylorus liegenden kräftig motorisch wirksamen Teil des Magens (Fig. 8) nannte

Forssell Canalis pylori oder besser, »egestorius», da nach seiner Meinung die Hauptaufgabe dieses Teils die Regulierung der in den Darm einströmenden Nahrung war. Forssell war der Ansicht, dass dieser Magenteil dem Canalis Müllers entsprach. Wie von verschiedenen Seiten hervorgehoben wurde und wie es klar aus den Bildern Müllers hervorgeht (Fig. 2 u. 3), variiert aber die Länge dieses Kanals wesentlich, wie sich auch jeder leicht bei Leichenöffnungen überzeugen kann. Manchmal ist er relativ lang (Fig. 3) und nimmt an der Curvatura minor den ganzen Raum zwischen der Incisura angularis und dem Pylorus ein. Er entspricht dann dem Canalis Forssells. Bisweilen nähert er sich (Fig. 1 u. 2), was Umfang und auch Form anbetrifft (Zirkelsektor, Signetring) dem von mir als morphologisch konstante Bildung abgesonderten kleinen pyloralen Endabschnitt. Diese Variationen finden ihre natürliche Erklärung darin, dass der Umfang der Kontraktion, die, wie aus den oben erwähnten Untersuchungen hervorgeht, die Unterlage des *müllerschen* Canalis ist, in den verschiedenen Fällen in derselben Weise variiert wie ein jedes nach dem Tode bestehendes Kontraktionsphänomen in anderen Teilen des Organs. Der Zufall kann dabei bewirken, dass der Kontraktionszustand gelegentlich z. B. einmal mit der von Forssell abgesonderten, ein andermal mit der von mir beschriebenen Partie zusammenfällt. Indem Forssell also eine konstante, funktionell eigenartige und an der kleinen Kurvatur anatomisch gut abgegrenzte Partie (Inc. ang. — Pylorus) als Canalis abgesondert hat, besteht dagegen der Canalis Jonnesco-Müllers aus einem postmortalen, nach den Umständen variierenden, kürzeren oder längeren Kontraktionszylinder, der von den fixen, morphologisch oder funktionell abgegrenzten Gebieten unabhängig ist.

Um den von mir beschriebenen pylorischen Endteil des Magens von diesen beiden »Canales» zu scheiden und die Verwirrung nicht noch weiter dadurch zu vergrössern, dass auch ich die von mir abgegrenzte, bis dahin nicht besonders benannte Partie Canalis nannte, gab ich ihr jetzt den Namen *Pylorusmundstück*, ein Name, der weder in Bezug auf Form (Kanal-, Ring-. Trichterform, etc.) noch Funktion (Sphincter,

Ringwellenperistaltik, Expressionsbewegung, etc.) prejudiziert und doch für die betreffende Partie bezeichnend war. Der Rest des *forssellschen* Canalis, wozu das Pylorusmundstück, wie man sieht, als der kleinere Teil gehört, wurde in der von mir verwendeten Nomenklatur mit dem Namen *Magenmotor* belegt, ein ebenfalls bezeichnender und weder bezüglich Form noch Bewegungsart prejudizierter und auch nicht gern zur Verwechslung neigender Name.

Wie oben dargelegt wurde, umfasst also der Canalis Forssells das Pylorusmundstück *und* den Magenmotor und zerfällt funktionell (doch nicht während der sog. »Mischbewegung») in ein grösseres orales Ringwellengebiet und einen kleineren pyloralen Teil, wo die Schlussbewegung stattfindet. Ob diese zwei verschiedenen Bewegungsformen innerhalb des *forssellschen* Canalis mit den anatomischen Grenzen des Magenmotors und des Pylorusmundstücks korrespondieren, liess ich als eine offene Frage bestehen, hielt es aber für wahrscheinlich, dass die Ringwellenbewegung sich innerhalb des Magenmotors und die Schlusskontraktion sich innerhalb des Pylorusmundstücks abspielte (1913).

In der grossen Arbeit Forssells (1913) über die Anatomie und Motorik des Magens ist es schwer, eine eindeutige Auffassung darüber zu gewinnen, ob der *1913* beschriebene Canalis identisch mit dem *vor 2 Jahren* beschriebenen ist. Nirgends wird das Einsetzen der Ringwelle in die Incisura angularis abgestritten. Dies spricht für die Identität. Andererseits ist es schwer, aus gewissen Äusserungen wie auch aus mehreren Abbildungen eine völlige Übereinstimmung zwischen dem *jetzt* (1913) beschriebenen Canalis und demjenigen vom Jahre 1911 zu finden. Vielmehr scheint es, als ob der Canalis nicht mehr die Incisura angularis erreichte und infolgedessen verkürzt worden ist. Dafür spricht unter anderem das Verlegen der Kanalgrenze in die Gegend des Sulcus intermedius. Diese Furche ist nämlich nicht der Incisura angularis gegenüber gelegen, sondern mehr pyloral, bisweilen sogar dem Pylorus näher als der Incisura angularis. Es ist ferner bemerkenswert, dass Forssell dafür eintritt, dass mit Ausnahme des Sulcus pylori

die Furchen und Einbuchtungen wie die Incisura angularis und der Sulcus intermedius an den in situ gehärteten Organen »inkonstant und von dem Kontraktionszustande der Muskelhaut» erzeugte »Kontraktionsphänomene» sind, eine Ansicht, die mit der früher hervorgehobenen Identität mit dem Canalis Müllers nicht vereinbar ist. Andererseits muss durch diese — übrigens richtige — Deutung der fraglichen Erscheinungen an dem in situ gehärteten Material als Kontraktionsphänomene die richtige Grenzziehung für den Canalis Forssells unsicher und subjektiv werden. Überhaupt wird eine Diskussion, bei der man darauf angewiesen ist, mit durchgehend inkonstanten, wechselnden oder sozusagen unbekannten Grössen zu arbeiten, wie mit diesen *Pseudoincisurae* und *Pseudosulci* an den in situ gehärteten Organen, wenig fruchtbringend sein. Einen besseren Ausgangspunkt gibt die Untersuchung des von allen Kontraktionsphänomenen befreiten Organs. Diese von allen Kontraktionszuständen unabhängige ausschliesslich von der anatomischen Konstruktion bedingten fixen und konstanten *Incisurae verae* und *Sulci veri* können aber nur an dem ausgespannten, wie ich es nenne: in seine Grundform (1907) gebrachten Organ studiert werden.

Da ich durch andere Aufgaben gehindert war, meine durch eine vorläufige Mitteilung (1913) veröffentlichten Beobachtungen an Affen- und Säuglingsmägen fortzusetzen, habe ich mich seit dieser Zeit im grossen ganzen passiv und abwartend verhalten. Wenn ich jetzt wieder nach so vielen Jahren das Wort in diesen Dingen ergreife, so geschieht das teils deswegen, weil die Frage durch den Norweger Torgersen wieder aktuell geworden und dadurch eine neue Lage entstanden ist, teils wegen des zum Ausdruck gebrachten Wunsches nach einer Auseinandersetzung meinerseits über die dunklen, einander gegenüberstehenden, teilweise verwirrenden Fragen und Begriffe, die noch auf diesem Gebiete herrschen.

Torgersen hat in seiner Arbeit vom Jahre 1942, — eine Arbeit von solchem Wert, dass kein künftiger Forscher auf diesem Gebiet an ihr ohne besondere Rücksichtsnahme vorbeigehen kann —, unter anderem speziell die uns hier besonders

interessierenden Fragen untersucht. Er bedient sich dabei vor allem der vergleichenden Anatomie. An verschiedenen Tieren findet er bei der Sektion von Organen, die in frischem Zustande längs der grossen Kurvatur aufgeschnitten und nachher formalingehärtet worden sind (bei Hund und Mensch an in situ gehärteten Organen, die nachher aufgeschnitten wurden), eine Struktur in dem nächst dem Pylorus gelegenen Magenteil, die in ihren Grundzügen mit den Resultaten, zu denen meine Untersuchungen führten, übereinstimmt. Auch TORGERSEN findet bei sämtlichen von ihm untersuchten Spezies einen Sphincter intermedius mit einem von der grossen Kurvatur ausgehenden schiefen Verlauf nach dem Pylorus, wo er teilweise mit dem Sphincter pylori zusammengeflochten ist. T. betrachtet die beiden Sphincter mehr wie ein Ganzes und spricht vom Sphincter intermedius als der oralen und vom Sphincter pylori als der aboralen Schlinge. Das von den beiden Schlingen (Sphinctern) abgegrenzte Gebiet (das Pylorusmundstück) belegt er mit dem Namen Canalis und vergrössert dadurch die schon bestehende Verwirrung in der Nomenklatur leider noch mehr.[1] So erlebt man bei dem Begriff des Canalis etwas Ähnliches wie seinerzeit bei dem vieldeutigen Antrumbegriff, was damals zu dem klugen, leider nicht überall befolgten Rat E. MÜLLERS führte, den Namen Antrum nicht weiter zu verwenden.

Während die eben erwähnten Tatsachen meine Untersuchungen von 1906—1913 bekräftigen, auf die TORGERSEN seinerseits zur Unterstützung seiner eigenen Beobachtungen hinweist, kann man über den Magenmotor nicht das gleiche sagen. Ein Vergleich zwischen den beigefügten Diagrammen (Fig. 9 u. 10) wird am besten die Meinungsverschiedenheiten offenbaren. Wie es scheint, verlaufen die Ringbündel in den von mir als Pylorusmundstück und Magenmotor geschilderten

[1] COLE, der eine Muskelanordnung des pyloralen Endteils des Magens beschreibt, die denjenigen von TORGERSEN und von mir gefundenen sehr ähnelt, spricht von einem »Canalis», der sich durch *Kontraktion* des *distalen* Teils des »Antrum's» — mit welchem alten Namen er den rechts von der Inzisur liegenden Magenteil (*forssellschen* Canalis) bezeichnet — *formt* (»the distal end of the pyloric antrum contracts and forms the pyloric canal»).

Gebieten (Canalis Forssells) miteinander parallel durch die ganze Länge der Partie. Denselben Verlauf nehmen sie auch in dem Diagramm Forssells über die fraglichen Gebiete (Fig. 11). Im Schema Torgersens radiieren die Muskelbündel dagegen von zwei (oder richtiger drei) einander entgegengesetzten Knotenpunkten, von denen der eine an der kleinen Kurvatur bei dem Pylorus, der andere an der grossen Kurvatur

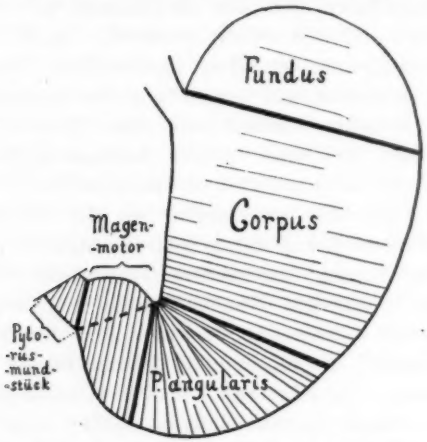


Fig. 9. Einteilung des Magens und Verlauf seiner zirkulären Muskelbündel nach Wernstedt. Die gestrichelte Linie zwischen Incisura angularis und Sulcus intermedius zeigt, dass diese Linie die zirkulären Muskelbündel quer durchschneiden. Die Ringwelle kann folglich nicht in diese Ebene von der Incisura angularis oder ihrem Grenzgebiet aus einsetzen und die orale Grenze des *forssellschen* »Canalis» nicht in diese Richtung von der Incisura angularis aus zu der grossen Kurvatur verlaufen.

bei dem Sulcus intermedius und der dritte bei der Incisura angularis liegt.

Es ist von Interesse, die Frage zu beantworten, wie eine gegen den Pylorus zu verlaufende Motorik nach dieser Muskelanordnung verlaufen müsse. Nachdem die über die grosse Kurvatur verlaufende mit der Incisura ang. als Zentrum einem Uhrzeiger gleichende fortschreitende Kontraktionswelle den Sulcus intermedius erreicht hat, sollte die Welle unter diesen Umständen stehen bleiben und eine neue ähnliche Welle mit

dem Sulcus intermedius als Drehpunkt einsetzen und über die kleine Kurvatur von der Incisura angularis nach dem Pylorusmundstück, d. h. über die Membrana angularis verlaufen. Nachdem diese Welle das Pylorusmundstück erreicht hat, sollte ein neuer Umschlag eintreten und eine neue Welle mit dem an der Curv. min. gelegenen minimalen Begrenzungsrand des Pylorusmundstücks (den Muskeltorus des Pylorusmundstücks)

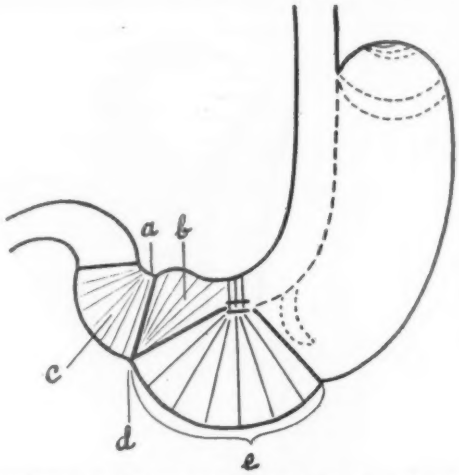


Fig. 10. Einteilung des Magens und Verlauf der Muskelbündel nach TORGERSEN. *a.* = Begrenzungsrand (Muskeltorus) des Pylorusmundstücks an der kleinen Kurvatur. *b.* = Membrana angularis (kraniale Fläche des Magenmotors). *c.* = Pylorusmundstück (*torgersensche* »Canalis»). *d.* = Sulcus intermedius. *e.* = Sinus (fällt teilweise in den Bereich des Magenmotors).

als Drehpunkt über die grosse Kurvatur vom Sulcus intermedius bis zum Pylorus verlaufen. Wie wir jedoch vor allem durch die Darlegungen KÄSTLE-RIEDER-ROSENTHALS, GROEDELS und FORSSELLS wissen, verläuft die Bewegung in diesen Teilen nicht auf diese Weise. Schon wegen dieser Überlegungen müssen Zweifel über die Richtigkeit des Diagramms TORGERSENS entstehen. Ein jeder kann sich auch durch Beobachtung an ausgespannten Mägen, wo der Verlauf der vom Kontraktionszustand unabhängigen Muskulatur sich am leichtesten

feststellen lässt, ohne grössere Mühe davon überzeugen, dass das Schema TORGERSENS in diesem Punkte irreführend ist.

Ich habe in der letzten Zeit darüber neue Untersuchungen vorgenommen — die ich dank der Liebenswürdigkeit Prof. WALLGRENS an meiner alten Klinik durchführen konnte — Untersuchungen, die wie die früheren zu dem Ergebnis führten, dass die Muskulatur im grossen ganzen nach dem Prinzip des Diagramms Fig. 9 angeordnet ist, folglich keine

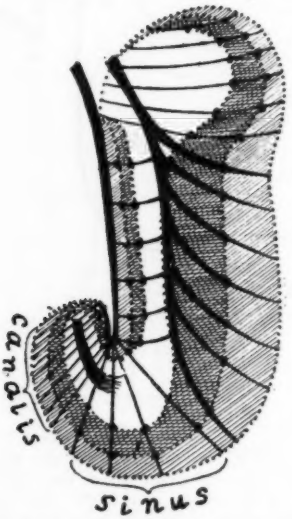


Fig. 11. Schematische Darstellung des Verlaufes der Muskulatur des Magens nach FORSSELL. Die Ringmuskelbündel des angulo-pyloralen Querstücks (*forssellschen* »Canalis») laufen mit den einander parallelen Bündeln um denselben herum. Die oralen Grenzbündel dieser Partie schneiden durch die Incisura angularis.

anderen Bewegungen als diejenigen, die bisher von Röntgenologen festgestellt wurden, zulässt. Bei diesen neuen Beobachtungen konnte ich folgende Einzelheiten feststellen:

Die miteinander parallellaufenden Muskelschlingen bilden keine in einer geraden Ebene liegenden Zirkeltouren, wie auf dem Diagramm schematisch dargestellt ist. Sie sind nämlich ein wenig nach rechts gebogen, und diese Biegung ist stärker

an den Kurvaturen als an den vorderen und hinteren Flächen akzentuiert. Auch diejenigen Bündel, die von der Incisura ang. aus durch die Grenzgebiete des Magenmotors und der Pars angularis verlaufen, werden an der grossen Kurvatur in derselben Weise gegen den Pylorus zu abgebogen.

Den vielleicht überzeugendsten Beweis gegen das Schema TORGERSENS — denn er dürfte wohl auch von denjenigen, die von der Dilatationsmethode nichts Wertvolles erwarten, akzeptiert werden — liefert aber TORGERSEN selbst durch die Fotografien und nach der Natur gezeichneten Bilder, die er von

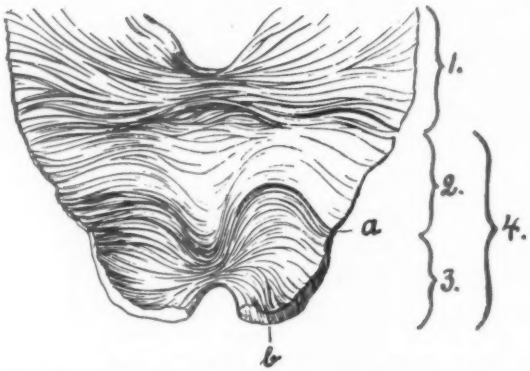


Fig. 12. Zeichnung (nach der Natur), die den Verlauf der blossgelegten zirkulären Muskelbündel eines an der grossen Kurvatur aufgeschnittenen, in situ gehärteten Magens nach TORGERSEN darstellt. *a* = Sphincter intermedius (left canalis loop). *b* = Sphincter pylori (right canalis loop). *1.* = Pars angularis (Sinus). *2.* = Magenmotor (transitional zone). *3.* = Pylorusmundstück (*torgersenscher* »Canalis»). *4.* = Angulo-pylorales Querstück (*forssellscher* »Canalis»).

zwei menschlichen Mägen angefertigt hat. Man sieht auf der hier abgebildeten Zeichnung TORGERSENS (Fig. 12) von einem an der grossen Kurvatur entlang aufgeschnittenen Magen, wie das Pylorusmundstück und der Sinus nicht, wie auf dem Diagramm TORGERSENS, unmittelbar aneinander stossen. Oben am Bilde sieht man die an der Incisura angularis angehäuften Muskelbündel radiierend nach der grossen Kurvatur ausstrahlen. Unten zeichnen sich deutlich die beiden das Pylorusmundstück umgebenden Sphincter (left und right loop) ab. Zwischen

diesen beiden Partien schiebt sich aber ein breites als »transitional zone» bezeichnetes Gebiet dazwischen, das, wie man ohne weiteres einsieht, dem Magenmotor entspricht. Man könnte vielleicht einwenden, dass es sich hier um eine Ausnahme handelt. Nach meiner Erfahrung ist dies ausgeschlossen. Die einzige Möglichkeit, die ich sehen kann, um eine Muskelanordnung zu erhalten, die wenigstens scheinbar mit dem Schema TORGERSENS übereinstimmt, wäre ein Magen, bei dem

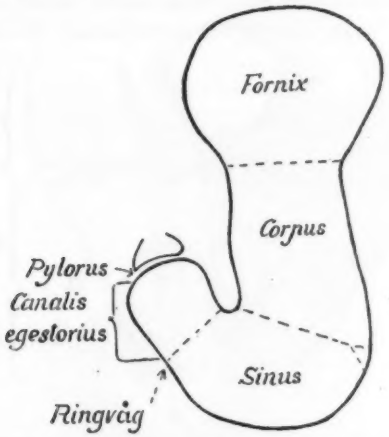


Fig. 13. Einteilung des Magens nach FORSSELL. Die Ringswelle (Ringvåg) setzt an der Incisura angularis ein.

die an der grossen Kurvatur entlanglaufende Längsmuskulatur die am Magenmotor (transitional zone) liegenden Zirkulärbündel stark zusammenziehen würde, während das entsprechende Gebiet an der kleinen Kurvatur (Membrana angularis) dilatiert bliebe. Wenn aber eine derartige Situation angetroffen würde, wäre sie nicht der Ausdruck einer konstanten anatomischen Struktur, sondern nur ein Kontraktionsphänomen oder, richtiger, ein Ausdruck für einen kombinierten Kontraktions- (bei der Curvatura maj.) und Dilationszustand (bei der Curvatura min.) des Magenmotors.

Bei der Diskussion über die fraglichen Magenteile hat man

sich meiner Ansicht nach an zwei sichergestellte Realitäten — eine röntgenologische und eine anatomische — zu halten. Die röntgenologische Realität ist der von FORSSELL unter dem Namen »Canalis» abgesonderte durch seine kräftige Motorik in die Augen fallende rechts von der Incisura angularis gelegene Magenteil. Die anatomische Realität ist das Pylorusmundstück (der *torgersenschen* Canalis), dessen Eigenschaft als morphologisch freistehende Bildung wohl nicht länger mit Erfolg bestritten werden kann. Die Schwierigkeiten beginnen,

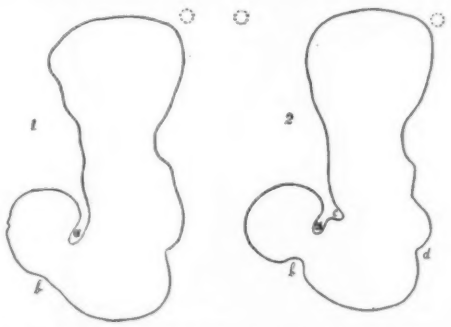


Fig. 14. 1. und 2. Phase der KRR-kinematographischen Bilderserie. Links das Einsetzen der Ringwelle (*a*) gerade in der Tiefe der Incisura angularis, rechts hat die Ringwelle die Incisura eben verlassen um über das angulopylorale Querstück (*forssellschen* »Canalis») nach dem Pylorus zu verlaufen.

wenn es gilt, einerseits die anatomische Grenze der röntgenologisch hervortretenden Partie (*forssellschen* Canalis) an der Curvatura maj. zu bestimmen, andererseits die Bewegungsart des Pylorusmundstücks (*torgersenschen* Canalis) festzustellen.

Was die anatomische Grenze der betreffenden auf dem Röntgenschirm sichtbaren motorisch wirksamen Partie betrifft, so scheint es sichergestellt zu sein, dass diese in einer durch die Incisura angularis gehende Ebene verläuft. Die Inzisur als Ausgangspunkt für die Ringwelle ist, soweit ich feststellen kann, nicht aufgegeben worden. Immerhin wird besonders auf das Schema FORSSELLS (Fig. 13) hingewiesen und die Zuverlässigkeit der zur Unterstützung seiner Auffassung von ihm insbesondere herangezogenen KRR-Bildserie wie auch der Bild-

serie Groedels scheinen von keiner Seite bestritten worden (Fig. 14—16). Schwieriger ist es, sich über die anatomische Grenze dieses Gebietes an der Curv. maj. zu einigen. Forssell verlegt die Grenze hier (1913) an das kleine Grenzgebiet, wo der Sulcus intermedius (das heisst der inkonstante Kontraktions- oder Pseudosulcus) aufzutreten pflegt. Wird

Fig. 15. Sämtliche Phasen der KRR-kinematographischen Bilderserie zusammengestellt. Man sieht wie die Ringwelle von der Tiefe der Incisura angularis ausgehend nach dem Pylorus weiter verläuft.

diese Stelle als Ausgangspunkt für die Bestimmung des Einsetzens der Ringwelle angenommen, muss die Grenze an der kleinen Kurvatur unbedingt dort liegen, wo die Muskelbündel, die von dem eben genannten an der grossen Kurvatur liegenden Gebiet über dem Organ verlaufen, die kleine Kurvatur schneiden. Verfährt man in dieser Weise, wird man aber finden, dass die Grenze an der kleinen Kurvatur nicht beim Incisura angularis liegt, sondern weiter aboral und manchmal sogar näher an dem Pylorus als an der Inzisur.

Lässt man von den unsicheren Versuchen, mit Hilfe von

der *Pseudo*inzisur und dem *Pseudo*sulcus zur Klarheit zu gelangen, ab, und wendet sich dem Studium des in seine Grundform übergeführten Magens mit seiner *fixen* Incisura angularis und dem *fixen* Sulcus intermedius zu, so hat man festere Ausgangspunkte für eine Beurteilung. Man wird dann leicht erkennen (Fig. 9), dass die orale anatomische Grenze des am

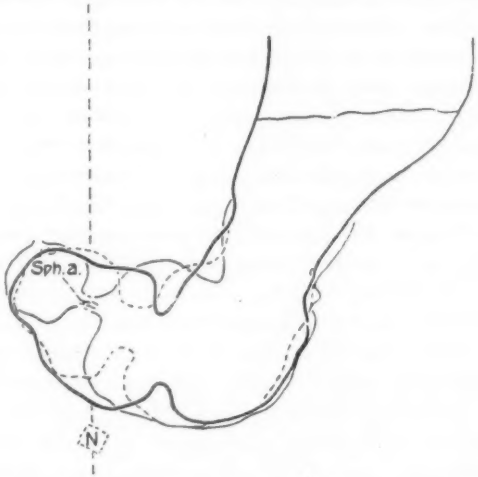


Fig. 16. Drei Aufnahmen der Ringwellenperistaltik (»Auspressbewegung» des angulo-pyloralen Querstücks aus einer kinematographischen Serie GROEDELS (nach ELZE) übereinander gezeichnet. Man sieht das Fortschreiten der peristaltischen Ringwelle von der Incisura angularis gegen den Pylorus. Die dritte Aufnahme (die feine ausgezogene Linie) zeigt, wie die Ringwelle so tief einschneidet, dass das Lumen verschlossen wird (Sph. a.), daher die Bezeichnung »Sphincter Antri» GROEDELS. Ich neige der Ansicht, dass die abgeschnürte Partie (»Antrum» GROEDELS) dem Pylorusmundstück entspricht und der »Sphincter antri» GROEDELS mit dem Sphincter intermedius identisch ist.

Röntgenschirm hervortretenden *forssellschen* Canalis nicht in der Ebene Incisura ang. — Sulcus intermedius oder dessen Nähe verlaufen kann. Die zirkulären Muskelbündel verlaufen ja, wie wir gefunden haben, nicht in dieser Richtung, sondern parallel mit dem Sphincter intermedius in Richtung auf den kranialen Umfang des schief gestellten Pylorus zu (Fig. 9).

Eine dem Sulcus intermedius entsprechende Furche als Ausgangspunkt für die Ringwelle an der Curvatura maj. tritt aber an dem in seine Grundform überführten Magen nicht hervor. Man ist demnach darauf angewiesen, die Grenze an die Stelle der Curvatura major zu verlegen, wo die in der Umbiegungsstelle gesammelten Muskelbündel zu radiieren aufhören, um rechts von der Incisura in parallel verlaufende Bündel überzugehen. Die Grenze dürfte demnach ungefähr so verlaufen, wie es im Diagramm Fig. 9 angedeutet ist. Diese Grenze entspricht folglich einem funktionell aber nicht anatomisch hervortretenden »Sphincter antri», den ich jedoch lieber, um den vieldeutigen Namen »Antrum» zu vermeiden, Sphincter *angularis* genannt habe. Indem also der anatomisch hervortretende Sphincter intermedius mit einer an der Kurvatur hervortretenden Furche korrespondiert, vermissen wir eine derartige Markierung des nur als funktioneller Sphincter hervortretenden Sphincter angularis.

Führen wir die Diskussion zu dem anderen fixen Ausgangspunkt — dem Pylorusmundstück — hinüber und fragen, wie die Bewegungen dieser Partie sich am Röntgenschirm abzeichnen, so dürfte ohne weiteres klar sein, dass sich hier keine Ringwellenperistaltik oder wenigstens nicht der Anfang derselben abspielen kann. Die Ringwelle kann nicht an der kleinen Kurvatur gleichzeitig an der Incisura angularis und an deren Gegenpol an der oralen Grenze des in der Nähe des Pylorus gelegenen Pylorusmundstückes einsetzen.

Es bleibt noch die Frage übrig, ob die Schlusskontraktion im Pylorusmundstück abläuft. Vieles spricht hierfür. Laut Forssell geschieht die Schlusskontraktion im letzten pyloralen Drittel seines Canalis, was ziemlich gut mit dem Anteil des Pylorusmundstücks in diesem »Canalis» übereinstimmt. Zu einem ähnlichen Resultat gelangte auch Groedel. Diese Feststellungen sprechen dafür, dass das Pylorusmundstück (das »Antrum» Groedels) der Ort der Schlusskontraktion ist. Dafür spricht weiter die hier im Gegensatz zum Magenmotor gewöhnlich rings um das ganze Organ laufende Längsmuskulatur. Denn damit ist die anatomische Voraussetzung insbe-

sondere für die bei der Schlusskontraktion charakteristische konzentrische Zusammenziehung in besten Weise geschaffen. Auch die Pathologie kommt uns zur Hilfe bei der Beurteilung der Frage. Der Pylorospasmus der Säuglinge beschränkt sich nur auf das Pylorusmundstück. Er tritt als eine das ganze Lumen fest zusammenpressende Kontraktur hervor. Das stenosierte Pylorusmundstück befindet sich, kann man sagen, in demselben Zustand, der unter normalen Verhältnissen für denjenigen Teil des Organs charakteristisch sein muss, wo die Schlusskontraktion abläuft. Vielleicht haben wir — eine natürliche Vermutung — in der Schlusskontraktion das physiologische Gegenstück zum Pylorospasmus zu suchen. Jedenfalls können wir es nicht in der Ringwellenperistaltik sehen.

Unter der Voraussetzung, dass man sich über die Existenz des Pylorusmundstücks (der *torgersensche* Canalis) als anatomisch konstante morphologische Bildung einig ist, bleiben, wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, hauptsächlich zwei Fragen übrig, die endgültig gelöst werden müssen, nämlich:

1.) die Frage der Grenze an der grossen Kurvatur für das motorische *angulopylorale Querstück* oder *Querfortsatz* des Magens, wie ich — die mehrdeutigen Namen »Antrum» und »Canalis» vermeidend — das Pylorusmundstück und den Magenmotor zusammenfassend nennen möchte und

2.) die Frage der Grenzen des Ringwellen- und Schlusskontraktionsgebietes innerhalb des genannten Querstücks, resp. ihr Verhältnis zum Pylorusmundstück und Magenmotor.

Litteratur.

COLE, G., The living stomach and its motor phenomenon. Acta radiol. B. IX S. 533, 1928. — FORSSELL, G., Canalis Pylori å röntgenbilder. Hygiea 1910. — ——, Ventrikelrörelserna hos människan. En röntgenologisk studie. Nord. Med. Ark. 1911. Avd. I. — ——, Über die Beziehung der Röntgenbilder des menschlichen Magens zu seinem anatomischen Bau. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. B. 30, 1913. — GROEDEL, F., Die Magenbewegungen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. B. 27, 1912. — JONNESCO, T., Estomac, dans Traité d'anatomie humaine de Porier, P. IV, Tube digestif. S. 201,

1895. — KÄSTLE, RIEDER u. ROSENTHAL, Über Röntgenkinematographie (Bioröntgenographie) innerer Organe des Menschen (II Mitteilung). Zeitschr. f. Röntgenk. B. 12, 1910. — MÜLLER, E., Beiträge zur Anatomie des menschlichen Fötus. Kgl. Sv. Vet. Ak. Handl. Vol. 29, 2, 1897. — TORGERSEN, J., The muscular build and movements of the stomach and duodenal bulb etc. Acta radiol. Suppl. XLV, 1942. — WERNSTEDT, W., Einige Fälle von kongenitaler spastischer Pylorushypertrophie. Nord. med. Ark. 1905, Avd. II, S. 263. — ——, Studien über die Natur der sogenannten »angeborenen Pylorusstenose». Ebenda, 1906, N:r 2. — ——, Beiträge zum Studium des Säuglingspylorospasmus mit besonderer Berücksichtigung der Frage von seiner Angeborenheit. Jahrb. f. Kindhk. 1907, B. 65, S. 674. — ——, Beiträge zum Studium der motorischen Funktionen des Pylorusteiles des Säuglingsmagens. Monatschr. f. Kindhk. 1907, B. 6, S. 65. — ——, Grundform und Kontraktionsformen des menschlichen Magens. Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1907, S. 120. — ——, Canalis pylori und Vestibulum pylori. Ebenda, 1907, S. 227. — ——, Über spastische pyloruskontraktur der Säuglinge und angeborene Pylorusstenose (bezw. Pylorusenge). Monatschr. f. Kindhk. 1909, B. 8, N:r 9. — ——, Om spastisk pyloruskontraktur hos späda barn och medfödd pylorusförträngning — (Canalis pylori och pylorusmunstycket). Hygiea 1910. — ——, Die pylorale Endpartie oder das Pylorusmundstück des Säuglings- und Affenmagens. Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1913, S. 97. — ——, Ungelöste Probleme in der Pylorusstenosefrage (zugleich ein Beitrag zur Kasuistik der kongenitalen suprapapillären Duodelnalstenose). Monatschr. f. Kindhk. B. 25, S. 676.

FROM OSLO MUNICIPAL HOSPITAL, DEPARTMENT I CHIEF: P. M. HOLST, M. D., AND FROM THE STATE INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH, BACTERIOLOGICAL DEPARTMENT. CHIEF: M. TESDAL, M. D., STATE EPIDEMIOLOGIST.

An Investigation into the Incidence of Re-infection of Scarlet Fever Patients attended in common Wards.

By

C. H. BIE and **V. GAUSTAD**, Oslo.

The majority of investigators consider scarlet fever to be caused by hemolytic streptococci. Some hold the opinion, however, that the disease is caused by a filtrable virus, while some few maintain that scarlet fever is a combined infection of a virus and hemolytic streptococci. In recent years, however, research work has given strong support to the streptococcal theory.

In the course of the years several unsuccessful attempts have been made to isolate a type of hemolytic streptococci specific to scarlet fever. Not until F. GRIFFITH (1, 2, 3) succeeded in dividing the streptococci into different serological types, together with R. C. LANCEFIELD's works (4, 5) on their classification into groups, a foundation was obtained on which to base a closer study of the streptococci of scarlet fever and of the epidemiology of this disease. It is now certain that the streptococci pathogenic to human beings, belong to LANCEFIELD's group A, and that the different types set up by GRIFFITH all fall within the same group with a few exceptions (types 7, 16, 20 and 21). Group A can be divided into about thirty different types, and most of them are found to be able to provoke scarlet fever. The distribution of types in this disease appears to vary considerably according to time and

place, although some types seem to cause scarlet fever more frequently than others. Here the toxin-producing ability of the strain seems to be of decisive importance, but also other factors play a part in the clinical features of the disease. Besides the toxic capacity of the streptococci one has to count with infective and possibly allergic factors. Formerly one has tried to explain the entire clinical picture as an allergic condition, as an anaphylactic shock and a toxemia. GRIFFITH's classification of the streptococci into different types has formed a basis for more exact epidemiological investigations into scarlet fever. Closer study of re-infection and the complications of scarlet fever has proved particularly successful. ALLISON and BROWN (6) have defined the re-infection as follows: »Re-infection is a secondary infection of a scarlet fever patient with a type of streptococcus pyogenes different from that causing the primary infection».

It is very important to acquire a thorough knowledge of the manner in which the secondary complications may arise, thereby possibly being enabled to discover preventive measures, as the complications often are serious conditions, and they also mean heavy expenses to the community through prolongation of the isolation period.

Already F. A. STEVENS and A. R. DOCHEZ (7) demonstrated that strains of streptococci isolated from scarlet fever patients at the end of the period of isolation frequently were serologically different from strains isolated at the onset of the disease. In 1928 W. GUNN and FR. GRIFFITH (8) demonstrated by weekly tests taken from 100 scarlet fever patients in the period of isolation, that in fifty of the patients the serological type changed once or several times. They considered re-infection to be the most probable explanation of this, and enumerated the following reasons for this supposition: *1.* The types changed, particularly when the patients commenced being up and about and got into closer contact with each other. *2.* Four patients who were isolated singly, all retained the primary type. *3.* The type changed particularly in infants. *4.* In two cases they considered being able directly to trace

the source of infection. 5. Simultaneously with the re-infection in three patients relapse of the disease occurred, i. e. actually a fresh attack of scarlet fever caused by another and probably more strongly toxin-producing type. Their conclusion was that re-infection had a great incidence and frequently caused secondary complications. They also pointed out the danger of hospitalization.

Allison and Brown (6) followed up 47 patients, 33 of whom — or 70 per cent — were re-infected. 2 of 14 patients not re-infected had complications, while 18 of the 33 patients with re-infection had complications. When the re-infection gives symptoms it is said to be manifest, otherwise it is latent. The re-infection particularly occurred in the second to fourth week of isolation, most frequently in the third, that is to say simultaneously with the late complications. The early complications in the first and second weeks are supposed to be due to the primary streptococcus type. Allison and Brown found that the types 4, 8 and 11 caused scarlet fever with such a mild course that several patients were still Dick-positive after recovery. This was the kind of patients to have relapse if they were re-infected with the more toxic types 1 and 2. In this connection it may be mentioned that previously Lichtenstein (9) had demonstrated that scarlet fever patients who are isolated in single-bed wards do not have relapse.

V. D. Allison and W. Gunn (10) found that 46 per cent of the patients who were put into common wards were re-infected. More than 60 per cent of the re-infected patients were carriers of infection after 6 ½ weeks, as against 16 per cent of those who had not become re-infected. Allison (11) in 55 patients attended in single-bed wards discovered one only in whom the streptococcus type changed. He is of the opinion that when patients with different types are put into common wards 50 to 60 per cent are re-infected.

He also investigated the conditions among 43 measles patients and found that cross-infection with hemolytic streptococci was the cause of the complications. Thus, it is not

solely the scarlet fever patients who are dangerous to each other on account of cross-infection with hemolytic streptococci. OKELL and ELLIOTT (12) investigated the conditions in a department of otolaryngology. Among the patients and staff of this department 14 minor epidemics caused by hemolytic streptococci occurred in the course of three years. The epidemics were followed with type determinations of the strains of streptococci. 79 cases of cross-infection occurred, and the infection was manifest in 69 cases. The clinical, partly serious, manifestations were very variable. Otitis, mastoiditis, lacunar angina, scarlet fever, adenitis, erysipelas, bronchopneumonia and sepsis occurred. Operation patients upon whom tonsillectomy and septum resection had been performed, were more susceptible.

Own investigations.

The investigations have been carried out from the beginning of September 1938 to the beginning of January 1939. During this time most of the scarlet fever patients from the Oslo Municipal Hospital, Department I, have been followed up during the period of isolation in the hospital with regular examinations on hemolytic streptococci in the nose and throat. For diverse reasons the results of the examinations have not been published previously.

Method: Tests were taken from the throat and nose with swabs. Material from the swabs were sown on blood agar plates and incubated for twenty-four hours at 37° C. Single colonies were transferred into liquid media for determination of groups and types. Generally the type was determined of three colonies from each test. Possible variation in the appearance of the colonies was taken into account, as different serological types may present different colony forms. — The bacteriological examinations have been carried out at the Bacteriological Department of the State Institute of Public Health. For method of determination of types and groups reference is made to the works of FR. GRIFFITH, R. C. LANCEFIELD and R. HARE (1, 2, 3, 4, 5, and 13).

The Material: The scarlet fever patients have been isolated at the Department I of the Oslo Municipal Hospital, which is the Department of Epidemic Diseases of the municipality of Oslo. The department has been built according to the pavillion principle. First all scarlet fever patients are isolated in pavillion »M», a reception and observation pavillion with entirely isolated single rooms. From this the scarlet fever patients are transferred to other pavillions with larger common wards, when the scarlet fever diagnosis has been established, and no mixed infection with other contagious diseases are present.

Our examinations have been carried out in pavillion »L», which is a pavillion of two units with each 22 beds, distributed over one 8-bed and one 12-bed room and two single rooms. The two units are connected by a corridor with adjoining kitchen in common, as also administration and operating rooms.

While the examinations were being carried out three of the common rooms were in use. During the period of examination room I (12 beds) contained a total of 21 children of both sexes. Room II (8 beds) held 14 female, and room III (8 beds) 13 male patients. The number and frequency of the tests were found to be insufficient for 13 of the 48 patients, and these have not been included in our tables and diagrams, therefore. 35 patients remain. The staff of the pavillions has not been followed with throat and nose tests. Of these 35 patients 17 were male and 18 female. The age distribution was as follows: 0—4 years, 3 patients, 5—9 years, 19 patients, 10—14 years, 8 patients, 15—19 years, 2 patients, and 20—24 years, 3 patients. The material has been collected at a time when scarlet fever was endemic only in Oslo, and of a mild character. A total of 51 cases were registered with the Oslo City Department of Health from September 1st to December 31st 1938. All cases were isolated in hospital, and the period of isolation was 42 days (6 weeks) from the onset of the disease. The average period of isolation for our 35 patients was 41 days.

Room no. I.

Case no. and patient's initials	Date of admission	Discharged	Period of isolation in weeks I	II	III	IV	V	VI	VII	Course of disease
1. B. P.	26/8	5/10		22 —			22 —			Uncomplicated
2. J. P. S.	5/9	14/10	9 —	9 —	— —	Type unreal —	9 —			Inguinal adenitis in second week.
3. S. L.	8/9	18/10		8 —	8 —		— —	— —		Uncomplicated
4. A. R.	13/9	25/10	14 14 14 —	13 and 14 —	— —	— —	— —	14 —		Adenitis in second week. Febrile second and third weeks.
5. E. O.	14/9	22/10	— —	— —	— —	— —	— —			Uncomplicated
6. E. G.	17/9	28/10	14 —		9 —	14 —	9, 14 —			Uncomplicated
7. T. H.	20/9	13/11	(Wound II)		— —	— —	11 —	(Throughout type II in wound)		Surgical scarlet fever Uncomplicated
8. E. T. G.	1/10	12/11	14 14 14	14 14	— —	14 —	14 —	14 —		Uncomplicated
9. F. O.	10/10	22/11	8 —	8 —	8 —	8 —	8 —	— —		7/10 Adenotomy. Second week irregular pulse and systolic murmur over the heart. Ecg.: Sinus tachycardia
10. G. A.	14/10	22/11	12 9	12 —	— —	12 —				Uncomplicated
11. G. S. O.	15/10	10/12			— —	— —	11 — 11		— —	Beginning of fifth week rash of brief duration with simultaneous adenitis colli. German measles? Relapse?
12. G. B.	17/10	30/11	14 14 14	14 14 14		14 14 14	14 14 14			Uncomplicated
13. E. J.	17/10	29/11			28 —	28 —	28 28	28 —		Adenitis first two weeks as also a minor flare up in fifth week
14. S. L.	25/10	2/12	6 6	6 —	— —	6 —				Uncomplicated
15. I. G.	28/10	10/12		25 —	— —	— —	25 —	25 —		Uncomplicated
16. F. H.	30/10	17/12		14 14	14 14	14 14	— 14	— —		Uncomplicated
17. B. H.	31/10	9/12		14 —	14 —	14 —				Uncomplicated
18. K. G.	4/11	10/12	— —	25 —	— 14	14 14	14 —			Fourth week adenitis and fever
19. G. T.	21/11	31/12	8 8	8 8	— —					Uncomplicated

Fig. I

shows the result of the regular determinations of type in room I. The arrows indicate when the tests have been taken. The numerals below indicate the type of streptococci found. — indicates that no streptococci have been found. The throat tests are marked in the upper row, the nose tests in the lower row. The hatched parts indicate the time before the patients were transferred to a common ward in pavillion »L».

Case no. and patient's initials
Date of admission
Discharged
Period of isolation in weeks
I II III IV V VI VII
Course of disease
Room no. II.
1. B. L. 22/10 9/12 Uncomplicated
2. K. A. H. 24/10 3/12 Uncomplicated
3. M. R. 27/10 7/12 Uncomplicated
4. G. A. 31/10 10/12 Slight arthralgia first four weeks.
5. E. E. 14/11 22/12 Peritonsillar abscess after one week.
6. N. T. 14/11 28/12 Uncomplicated
7. A. H. 20/11 6/1 Uncomplicated
Room no. III.
1. G. M. 9/9 23/10 Third week subfebrile with increased blood pressure. Urine: Normal.
2. K. H. 25/9 5/11 Slight adenitis in second week.
3. F. F. 27/9 7/11 Uncomplicated
4. R. H. 5/10 13/11 First 3—4 weeks subfebrile with slight adenitis.
5. G. N. 31/10 10/12 Slight adenitis in fourth week.
6. H. A. 14/11 23/12 In first week slight arthralgia.
7. L. A. 15/11 6/12 Uncomplicated
8. A. L. 22/11 2/1 Uncomplicated
9. K. L. 8/12 3/3 Isolated for 12 1/2 weeks Uncomplicated

Fig. II

hows the result of the regular determinations of type in rooms II and III. The arrows ndicate when the tests have been taken. The numerals below show the type of streptococcus ound. Gr. A.— indicates that no streptococci belonging to Group A. were found. — indicates hat no streptococci were found. The throat tests are marked in the upper row, the nose ests in the lower row. The hatched parts indicate the time before the patients were transferred to a common ward in pavillion »L».

The result of the periodical determinations of type appears from figs. I and II.

Room I: 2 of the 21 patients isolated in room I are not included in fig. 1. Cases no. 6, 11 and 18 were re-infected during the stay (fig. I). In case no. 11 the possibility should be taken into consideration that the patient has had type 11 in the throat all the time irregardless of the first two negative tests. Possibly this is the most probable explanation. In cases nos. 2 and 4 the re-infection is more dubious. In a throat test taken in case no. 2 after an isolation period of four weeks a strain of streptococci was found belonging to group A, the type of which it was not possible to determine. From this patient otherwise type 9 was isolated. The cultural properties of all isolated strains of streptococci were examined. The serologically undetermined strain fermented mannite. Among all the other strains included in the material only the strains belonging to types 9 and 11 had this property. As type 9 was isolated from case no. 2 before as well as after the strain was found, the type of which could not be determined, it may be that also this strain belonged to type 9, but that for some reason its type could not be determined. It is just as likely, however, that the patient was re-infected. In throat test no. 3 in case no. 4 both type 13 and type 14 were found. It is possible that the presence of type 13 in the third test was due to a re-infection. As this type was not found in any of the other patients, it may possibly have been a re-infection through the staff. The possibility is also present, however, that the patient has been carrier of type 13 all the time, and that it was quite accidental that the search for this type in the first two tests was not successful.

Room II: During the period of examination 14 patients were accomodated here. As many as 7 of these were not followed up for a sufficiently long time, and are not included in fig. II, therefore. In 5 of these 7 patients streptococci belonging to group A were found, viz. type 14 in three and type 8 in two patients. In one patient a strain was isolated which did not belong to group A, and in one patient no streptococci were found. It will be noticed in fig. II that no patients were re-infected during the stay.

Room III: In the course of the period of examination 13 patients were admitted here, four of which have not been included in fig. II, as they had not been observed for a sufficiently long time. Among these four patients type 14 was found in one patient and type 8 in one patient, and in one patient a

strain which did not belong to group A. In one patient no streptococci were found. In case no. 7 in this room streptococci belonging to group A were not found at the first examination, — the patient already peeled on admission. From the next test type 14 was isolated. Brother and sister of the patient had scarlet fever simultaneously, and were also lying in pavillion »L» (case 4 room II, and case 6 room III), and type 14 was isolated from both. For this reason it is probable that case no. 3 was infected primarily with type 14, and that the demonstration was not successful on the first examination. In room III, therefore, no case of re-infection occurred.

In our material re-infection is rare, as among 35 patients only two definite cases of re-infection occurred (cases no. 6 and 18 in room no. I). To this come three uncertain cases, viz. cases 2, 4 and 11 in room I. Even counting in the uncertain cases, the incidence of re-infection is far less than in the examinations referred above. The uncertain as well as the definite cases of re-infection occurred in room I. In the course of the period of isolation patients with a total of nine different types of streptococci were isolated here. The possibilities of re-infection should have been great, therefore. In rooms II and III, on the contrary, the possibilities of re-infection were very small, two different types only being isolated from the patients here (types 8 and 14). For this reason, therefore, it is perhaps reasonable to regard room I separately. In 19 patients occur 5 cases of re-infection (counting in also the three uncertain cases). Even with this selection re-infection is comparatively rare, but the material also becomes so small that no definite conclusions may be drawn.

Possibly some special conditions may explain why re-infection has occurred less frequently in our material than in those of other investigators. The conditions of hospitalization were particularly favourable. In the course of the approximately 18 weeks that the examination took place 48 patients were accommodated in the rooms with a total of 28 beds. With all beds occupied and an average period of isolation of 42 days (41 days in this material) the number of patients would

have been 84. The patients accommodated thus made up scarcely 60 per cent of the full capacity of the three rooms.

The complications which occurred (see later) were of such a nature that they did not represent any particular danger of spread of the streptococci. They consisted chiefly of benign cases of adenitis, none of them suppurative. Neither did any single case of acute otitis or mastoiditis occur.

Further, several of the patients remained lying for a long time in pavillion »M» before they were transferred to pavillion »L» (see figs. I and II). This was due to low epidemic morbidity in Oslo at this time, with consequent ample conditions of space. It is possible that it has contributed to reduce the incidence of re-infection that several of the patients had been isolated in single rooms just in the days that their disease had reached its climax and the patients were thus good spreaders of infectious material.

From some of the patients tests were not taken as frequently as would have been desirable. For this reason it is possible, therefore, that single cases of re-infection of comparatively short duration may have been overlooked.

Fig. I demonstrates that a great many of the patients in room I had streptococci in the throat in tests taken during the last week of the period of isolation. The figures are so small, however, that it is not justified to give any definite numerical proportion. The table shows, however, that at any rate the streptococci have a tendency to persist for a long time in the throat flora. This is a well-known fact. (14, 15, 16).

Allison and Gunn (10) have found that it is particularly patients who have been re-infected who retain streptococci in the throat for a long time. Case no. 9 in room III (fig. II) is an illustration of the fact that patients who have not been re-infected and are without complications, can also be carriers of streptococci for a long time. He was isolated for 12 ½ weeks and had type 14 in the throat until just before discharge. Little is known of the rôle played in the epidemiology of scarlet fever by these patients who are discharged with streptococci in the throat. It is certain, at any rate,

that they very rarely cause »return cases». So far it has not yet been investigated sufficiently how frequently they cause other streptococcal diseases.

In 22 cases among the 35 cases included in the material (figs I and II) the course was uncomplicated. In the remaining 13 cases complications occurred, viz. adenitis in seven, peritonsillar abscess in one, arthralgia in two, increased blood pressure of brief duration in one, arhytmia of brief duration in one, and possible relapse in one patient. ALLISON and BROWN (6) have demonstrated that re-infection generally takes place in the second to fourth weeks, and most frequently in the third week. Further, they are of the opinion that the late complications in scarlet fever are caused by a re-infection, while the early complications as a rule are caused by the primary streptococcus type. Our material is not very well adapted to elucidate this matter, as it contains so few cases of re-infection. Also, the majority of the complications occurred early in the course of the disease, and according to the theory of ALLISON and BROWN should be caused by the primary streptococcus type. Further, the majority of the complications were of such a character that it was difficult to decide whether re-infection was of importance to its occurrence. Thus it was no case of acute otitis media or mastoiditis, in which it is easily decided through bacteriological examination whether a re-infection has taken place. The great majority of the complications in the material was made up of mild cases of adenitis, none of them suppurative. The majority of them occurred early in the course of disease, and it is rather a matter of choice whether one will count these mild, early cases of adenitis as being part of the clinical picture of uncomplicated scarlet fever, or as a complication. The result of our examinations, however, also appears to point in the direction that the re-infection plays a part in the occurrence of the complications. The material includes a total of two definite cases of re-infection and three indefinite cases. In four of these complications occurred, viz. in one of the definite and in all of the three indefinite cases. In the second

case of definite re-infection this was latent. Case no. 11 in room I (fig. I) possibly had relapse of scarlet fever. In the fifth week of isolation the patient had an exanthema, which lasted for a very short time. It had disappeared already when the doctors' visit came the following morning. Simultaneously the patient was slightly febrile and had a moderate adenitis. The rash was not followed by peeling. From throat and nose tests taken at the same time streptococci type 11 were isolated, while two previous tests had been negative. As the diagnosis wavered between German measles and a relapse of scarlet fever, and the rash disappeared so quickly, the patient was isolated in single room for six days as suffering possibly from German measles. The case has been counted as an indefinite case of re-infection.

Epidemiological data. It was regularly noted in the case records which school the patient belonged to. Six pupils were admitted from two schools, and the epidemiological conditions at these schools shall be mentioned. Some of the patients from these schools, however, are not included in the material mentioned previously.

From school no. I six patients were admitted, in four of whom type 8 was isolated. These four fell ill on November 19, 21st, 21st, and December 3rd respectively. The two remaining pupils belonged to the same family, and type 14 was isolated from both. This was the case also in a third member of the flock of sisters and brothers, who was not of school age. Two of them fell ill on October 27th and November 11th respectively. The third peeled on admission, and it was difficult to establish the onset of the disease. It must be inferred that the infection in the three members of one family has taken place interdomicilely. The one who was not admitted until after the peeling had commenced probably also fell ill around October 27th, but the disease was only recognized when the third member of the family fell ill about two weeks later. The same type of streptococcus in all cases is indicative of a common origo of the infection. It is reasonable to assume for the four school pupils, all of whom had

type 8, that the infection has taken place at school. In the course of two weeks four pupils in the school get scarlet fever caused by the same type of streptococcus. Thus there has been a school epidemic to a small degree. The disease did not spread, however.

In school no. II, which was a boarding school, the epidemiological conditions were different. From this school six patients were admitted, who became ill over a longer period, viz. from September 18th to December 5th. From four of the pupils type 14 was isolated, in the remaining two no streptococci were found. At this school, therefore, scarlet fever persisted endemically during the entire autumn, and the result of the determination of type demonstrates that it was the same type of streptococci which was active all the time. It is probable that a goodish number of the school's pupils have been immune to type 14. The streptococci then have spread through fresh carriers and through cases of angina and other streptococcal diseases, as for example impetigo contagiosa, until a susceptible individual has been infected anew, resulting in a fresh case of scarlet fever.

Summary.

The incidence of re-infection in scarlet fever patients has been examined in a material of 35 patients. Re-infection occurred rarely — a total of two definite and three indefinite cases. All cases occurred in the same room in which nineteen children were accommodated during the period of examination. The author discusses the possible causes of the low incidence of re-infection. Four of the re-infected patients had complications.

References.

1. GRIFFITH, F.: J. Hyg. Camb., Vol. 25, p. 385, 1926. — 2. ——: J. Hyg. Camb., Vol. 26, p. 363, 1927. — 3. ——: J. Hyg. Camb., Vol. 34, p. 542, 1934. — 4. LANCEFIELD, R. C.: J. Exp. Med., Vol. 47, p. 91, 469 and 481, 1928. — 5. ——: J. Exp. Med., Vol. 57, p. 571, 1933. — 6. ALLISON, V. D. and BROWN, W. A.: J. Hyg. Camb., Vol. 37, p. 153, 1937. — 7. STEVENS, F. A. and DOCHEZ, A. R.: J. Exp. Med., Vol. 40, p. 493, 1924. — 8. GUNN, W. and GRIFFITH, F.: J. Hyg. Camb., Vol. 28, p. 250, 1928. — 9. LICHTENSTEIN, A.: Acta Pæd., Vol. 12, p. 95, 1931. — 10. ALLISON, V. D. and GUNN, W. (quoted from A. W. FORREST: Public Health, Vol. 49, p. 412, 1936). — 11. ALLISON, V. D.: Lancet, Vol. 234, p. 1066, 1938. — 12. OKELL, C. C. and ELLIOTT, S. D.: Lancet 1936, II, p. 836. — 13. HARE, R.: J. Path. & Bact., Vol. 41, p. 499, 1935. — 14. BROWN, W. A. and ALLISON, V. D.: J. Hyg. Camb., Vol. 35, p. 283, 1935. — 15. TESDAL, M.: Acta Path. & Microbiol. Scand., Vol. 16, p. 308, 1939. — 16. LANGE, H. F. and GAUSTAD, V.: Acta Pæd., Vol. 29, p. 254, 1942.

AUS DER PÄDIATRISCHEN ABTEILUNG DES ZENTRALKRANKENHAUSES IN LINKÖPING, SCHWEDEN.

Über intrakranielle Aneurysmen als Ursache von Subarachnoidalblutungen im Kindesalter.

Von

Y. ÅKERRÉN.

Die intrakraniellen Aneurysmen haben in der letzten Zeit ein gesteigertes klinisches Interesse erfahren. Diese Diagnose stellte früher praktisch genommen immer eine Sektionsdiagnose dar, wo das Aneurysma post mortem als Ursache einer tödlichen Subarachnoidalblutung entdeckt wurde. Viele Aneurysmen sind aber klinisch völlig latent und stellen zufällige Sektionsbefunde dar. Die überwiegende Anzahl von Fällen mit intrakraniellen Aneurysmen wurden bei Erwachsenen diagnostiziert und nachgewiesen. Viele derselben sind aber kongenital und beruhen auf Gefässmissbildungen.

Bezüglich der Frage nach der Morphologie und Ätiologie der intrakraniellen Aneurysmen verweise ich auf die monographische Darstellung von HILLER. Unter den rein arteriellen, intrakraniellen Aneurysmen liegt die grösste Anzahl extrazerebral, d. h. sie gehört den extrazerebralen Gefässen an. Die arteriellen Aneurysmen kommen am häufigsten an den grossen Gefässen der Gehirnbasis vor und ihre Grösse schwankt zwischen der eines Apfels einerseits bis zu einem mit dem Auge kaum feststellbaren Gebilde andrerseits. Die Ätiologie ist unterschiedlich. Die Aneurysmen können sowohl durch eine Arteriosklerose, ein Trauma, eine Infektion (z. B. embolisch bei Endocarditis lenta) als auch durch Lues entstehen, viele aber, besonders die an der Gehirnbasis liegenden, sind kongenitale Aneurysmen. Diese kongenitalen Aneurysmen sind oft multipel. Ausser den arteriellen Aneurysmen gibt es auch andere,

die einen völlig anderen Bau aufweisen: die arterio-venösen. Auch diese Gruppe ist nicht einheitlich. Unter dieser Bezeichnung versteht man teils Aneurysmen, die auf einer abnormen in der Regel traumatisch bedingten Kommunikation zwischen einer Arterie und einer Vene beruhen, teils angeborene Missbildungen von einem eigentümlichen Typus. Die erstere Form kommt am häufigsten in Form einer Kommunikation zwischen der Arteria carotis interna und dem Sinus cavernosus vor. Die andere Form stellt eine Unterabteilung der intrakraniellen Gefässmissbildungen und Gefässtumoren dar. Dieses Gebiet wurde vor kurzem in Form einer Monographie von Bergstrand, Olivecrona und Tönnis behandelt und ich verweise auf diese Arbeit.

Die arteriellen Aneurysmen sind klinisch vor allem durch die subarachnoidalen Blutungen gekennzeichnet, die bei ihrer Zerreissung entstehen. Die Klinik der Subarachnoidalblutung wurde u. a. eingehend von Ehrenberg behandelt. Auf die Symptomatologie werde ich zurückkommen. Die Symptomatologie der angeborenen arterio-venösen Aneurysmen wurde in der eben erwähnten Monographie von Bergstrand, Olivecrona und Tönnis von dem letztgenannten behandelt. In gewissen Fällen sind typische röntgenologisch nachweisbare Kalkschatten vorhanden. Mitunter ist ein systolisches Gefässgeräusch zu hören sowie sekundäre Gefäss- bzw. Herzerweiterungen festzustellen. Diese beiden Zeichen, die aber nicht konstant sind, sind pathognomonisch. In den meisten Fällen beginnt ein arterio-venöses Aneurysma dieser Art mit einseitigen motorischen oder sensiblen Jacksonanfällen, auf die oft vorübergehende motorische oder sensible Störungen folgen. Entsteht bei einem Patienten mit solchen Symptomen eine akute Subarachnoidalblutung, so ist die Diagnose angeborenes aterio-venöses Aneurysma in hohem Grade wahrscheinlich. Aus der Kasuistik von Tönnis zu beurteilen ist aber bei diesen Fällen eine Subarachnoidalblutung ziemlich selten. Unter den 22 Fällen von Tönnis kam eine solche nur einmal vor.

Die arteriellen intrakraniellen Aneurysmen und die angeborenen arterio-venösen Aneurysmen machen selten während

des Kindesalters Symptome, obwohl die ersteren oft, die letzteren immer kongenital sind. Tönnis hebt für die arteriovenösen Aneurysmen hervor, dass die Ursache für deren klinische Latenz während der Kinderjahre wahrscheinlich auf den für das Kindesalter speziellen Kreislaufverhältnissen beruht. Somit ist bei ungefähr gleich grosser Blutmenge pro kg Körpergewicht die Umlaufsgeschwindigkeit beim Erwachsenen langsamer als beim Kind. Durch die arterio-venöse Missbildung, die das Aneurysma darstellt, wird ein Teil der zirkulierenden Blutmenge dem allgemeinen Kreislauf vorenthalten. Dies macht sich nach den Überlegungen von Tönnis mit zunehmendem Alter geltend, wo durch die herabgesetzte Kreislaufgeschwindigkeit und das abnehmende Anpassungsvermögen der Kapillaren und kleinen Arterien im Gebiet des Aneurysmas Störungen der Ernährung in denjenigen Teilen der Gehirnrinde entstehen, in deren Nähe das Aneurysma lokalisiert ist. Diese Ernährungsstörungen sind die auslösende Ursache für die neurologischen Initialsymptome in Form von Jacksonanfällen, die oben erwähnt wurden. Es scheint nicht unwahrscheinlich zu sein, dass das relativ seltene Vorkommen einer Ruptur von gewöhnlichen arteriellen intrakraniellen Aneurysmen während des Kindesalters mit dem jugendlichen Organismus, der grösseren Elastizität und dem grösseren Anpassungsvermögen an wechselnde funktionelle Beanspruchung der jugendlichen Gefässe, zusammenhängt.

Wie ich bereits erwähnt habe, ist die Subarachnoidalblutung die am häufigsten vorkommende und wichtigste Manifestation eines arteriellen intrakraniellen Aneurysmas. Die Subarachnoidalblutung ist im allgemeinen durch schnell einsetzende meningitische Symptome in Form von Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Hyperästhesie, Fieber, das mitunter hoch sein kann, psychische Unruhe oder Somnolenz und oft Koma gekennzeichnet. Ein tödlicher Ausgang ist gewöhnlich. Diagnostisch wichtig ist das Verhalten der Lumbalflüssigkeit: Sie ist die ersten Tage nach der Blutung gleichmässig blutig, sowie, wenn die Punktion nicht sehr bald nach Beginn der Blutung vorgenommen wird, nach dem Zentrifugieren xantho-

chromatisch. Der Liquor koaguliert nicht. Er enthält sowohl rote wie weisse Blutkörperchen. Rezidiviert die Blutung nicht und bleibt der Pat. am Leben, so nimmt der Blutgehalt ab, während die Xanthochromatie zunimmt, bis schliesslich auch sie, ebenso wie die pathologischen Zellbeimengungen, verschwinden. Der Lumbaldruck ist anfänglich immer gesteigert. Oft kommen Blutungen im Augenhintergrund vor. Fokale Nervensymptome in Form von Reizungs- oder Lähmungszuständen kommen bei den manifesten Blutungen häufig vor. Handelt es sich um grosse Aneurysmen, so kommen zerebrale Herdsymptome selbstverständlich besonders häufig vor, und zwar bereits vor einer evt. Ruptur. Nach einer Ruptur sind Residualsymptome nicht ungewöhnlich. Rezidive können vorkommen, sind aber selten, in jedem Fall dann, wenn eine längere Zeit nach der ersten Blutung vergangen ist. Die Ätiologie von Subarachnoidalblutungen, die nicht zum Tode führen und nicht sekundär zu irgend einer schweren Allgemeinerkrankung, z. B. einer Hämophilie, thrombopenischen Purpura oder Sepsis, vor allem vom Typus der Endocarditis lenta, auftreten, ist oft schwer zu ermitteln. Ehrenberg betont aber, dass es sich wahrscheinlich auch bei den leichten, spontanen Subarachnoidalblutungen oft um aneurysmatische Blutungen oder auf jeden Fall um Blutungen handelt, die auf irgend einer angeborenen Schwäche der Gefässwand beruhen. Dies gilt selbstverständlich nicht für solche Formen, die im Zusammenhang mit Arteriosklerose, luetischen oder anderen ernsthaften Gefässerkrankungen auftreten.

Subarachnoidalblutungen sind, wie ich bereits erwähnt habe, während der Kinderjahre, auf jeden Fall vor dem Alter von 10 Jahren, selten (Lassen und Wanggaard). Eine Ausnahme bildet jedoch die Neugeborenenperiode, in welcher geburtstraumatische Blutungen häufig vorkommen. In diesem Alter und während des frühen Kindesalters bis ungefähr zum zweiten Lebensjahr kommen auch Subduralblutungen häufig vor. Klinisch zeichnen sich diese durch einen chronischeren Verlauf, mit langsam fortschreitender Vergrösserung des Schädels, anfallsweise auftretenden Gehirndrucksymptomen, sowie mehr

oder minder ausgesprochener meningealen Reizung aus. Die Lumbalflüssigkeit ist in diesen Fällen praktisch genommen niemals mit Blut vermischt, hingegen oft xanthochromatisch. Veränderungen des Augenhintergrundes in Form von Retinalblutungen kommen oft vor. Trotz einer gewissen Ähnlichkeit im klinischen Bild dürfte es seltener, besonders im Hinblick auf die völlig verschiedene Beschaffenheit des Liquors bei den beiden Zuständen, schwer sein, eine sichere Differentialdiagnose zu stellen.

Sieht man von der Neugeborenenperiode ab, sind somit die intrakraniellen Blutungen vom Typus der Subarachnoidalblutung während des Kindesalters selten. 1931 veröffentlichte Seckel eine Zusammenstellung von den Fällen, die bisher in der Literatur mitgeteilt wurden und fügte zu diesen zwei eigene Fälle hinzu. Von den Fällen mit sicheren Altersangaben, die in die Arbeit von Seckel aufgenommen wurden, sind unter 17 Fällen 1 Fall im 3. Lebensjahr und die übrigen im Alter von zwischen 6 ½ und 15 Jahren aufgetreten. Unter diesen 16 waren nur 4 Fälle jünger als 10 Jahre. Das Prädilektionsalter für Subarachnoidalblutungen ist somit nach den von Seckel angegebenen Zahlen, vom Gesichtspunkt des Pädiaters aus, die Pubertät oder die Präpubertät. Die Prognose wird von Seckel als gut angesehen, trotz der alarmierenden Initialsymptome. Ätiologisch bringt Seckel die spontanen Subarachnoidalblutungen, die nicht deutlich sekundär zu einem anderen deutlichen Krankheitszustand oder einem frischen Trauma stehen, mit einer vasoneurotischen Konstitution in Zusammenhang. Über die ätiologische Bedeutung der intrakraniellen Aneurysmen sagt Seckel nur, dass sie nicht sicher aufgeklärt ist.

Nach der Arbeit von Seckel wurden einige neue Fälle von Subarachnoidalblutung bei Kindern veröffentlicht. Ohne vollständig sein zu wollen, will ich hier eine kurze Übersicht über diese Fälle geben, und zwar in dem Masse, als diese als spontan auftretende angesehen werden können. Einige Fälle mit wahrscheinlich luetischer Ätiologie wurden nicht mitgenommen.

1931 veröffentlichte ORTMANN einen Fall; es handelte sich um ein 6 jähriges Mädchen, das plötzlich unter zerebralen Symptomen nach einer mässigen Anstrengung gestorben war. Die Sektion ergab ein erbsengrosses Aneurysma der rechten A. cerebri ant. ORTMANN nimmt eine infektiös-embolische Ätiologie an; Pat. hatte im Alter von 3 Jahren im Zusammenhang mit Diphtherie zerebrale Symptome in Form von u. a. Bewusstlosigkeit, aufgewiesen. Im übrigen war sie gesund gewesen.

1937 beschrieb HUBER einen Fall mit akuter Subarachnoidalblutung bei einem fünfjährigen Mädchen mit typischen Symptomen sowie Aphasie. Der Verlauf war günstig.

1938 veröffentlichte MILLER fünf Fälle von spontaner Subarachnoidalblutung. Die Patienten waren 2, 3, 10, 10 bzw. 11 Jahre alt. Von diesen starben der 3 jährige und der 12 jährige rasch. Es wurde keine Sektion gemacht. Der Verlauf der übrigen Fälle war günstig und bei keinem der Fälle trat ein Rezidiv auf. Die Zeit der Nachbeobachtung war aber nicht länger als höchstens 3 Jahre. Einige der Patienten hatten Gefässnaevi im Gesicht, was von MILLER als ein Grund dafür angeführt wird, ein intrakranielles Aneurysma als Ursache der Blutungen anzunehmen.

1938 teilte ENGELHARDT einen Fall mit, der einen 11 jährigen Knaben betraf, der einige Jahre früher Nasenbluten gehabt hat. Dies sowie die Subarachnoidalblutung setzt ENGELHARDT mit einem Mangel an C-Vitamin in Zusammenhang. Er ist der Ansicht, wenn auch auf schwacher Grundlage, ein Aneurysma als Blutungsquelle ausschliessen zu können.

1939 veröffentlichten CASAUBRU und CUCULLO einen Fall, der einen 1 jährigen Knaben betrifft, der rezidivierende Subarachnoidalblutungen hatte. Der Patient reagierte auf Tuberkulin positiv und die Mutter war an Tuberkulose gestorben. Beurteilt nach dem Referat haben die Autoren angenommen, dass die tuberkulöse Infektion für die Blutungen eine gewisse Rolle gespielt hat, da für diese im übrigen keine sichere Ursache nachgewiesen werden konnte. Die Möglichkeit eines Aneurysmas wird erwogen.

1939 beschrieb Cockayne einen Fall. Es handelte sich um einen 11 Monate alten Knaben, der mit gespannter Fontanelle erkrankte, einen blutigen Liquor und ausgedehnte Retinalblutungen aufgewiesen hat. Anhaltspunkte für Lues fehlten und die Blutungs- und Gerinnungszeit waren normal.

1939 teilten Merwarth und Freiman folgende Krankengeschichte mit. Ein 5 Wochen altes Mädchen, das nach einer normalen Geburt gesund war, erkrankte akut mit Erbrechen; der Kopf wurde nach der einen Seite gedreht. Blutiger Liquor. Erst trat eine Verbesserung des Zustandes ein, dann aber wieder eine Verschlechterung, wobei der Umfang des Kopfes zunahm. Ein chirurgischer Eingriff wurde vorgenommen, wobei ein Teil des rechten Plexus chorioideus exstirpiert wurde. Pat. starb nach dem Eingriff, die Sektion ergab ausser dem Hydrocephalus internus ein teleangiektatisches Angiom in dem einen Pulvinar thalami als Blutungsquelle.

1940 veröffentlichten Hermann und Mc Gregor folgenden Fall. Ein bisher im grossen und ganzen gesundes Kind im Alter von 4 1/2 Jahren erkrankte akut mit Bewusstlosigkeit, Nackensteifigkeit, sowie Pyramidenbahnensymptomen auf der einen Seite. Blutiger Liquor und erhöhter Lumbaldruck. Tod 15 Stunden nach Beginn der Erkrankung. Der Ausgangspunkt für die Blutung war ein langgestrecktes Aneurysma mit einer Ruptur, das sich an der Stelle des Abganges eines Hauptzweiges der einen A. cerebri ant. befand. In der Nähe fand sich ein nicht geplatztes Aneurysma.

1940 veröffentlichte Saccà einen Fall von akuter Subarachnoidalblutung bei einem 10 jährigen. Pat. war nach 10 Tagen wieder gesund. Wa. R. neg.

Die hier von mir zusammengestellten Fälle, insgesamt 13, zeigen eine etwas andere Altersverteilung als die der Kasuistik von Seckel. Somit kommen 2 Fälle bei Säuglingen vor, von denen der eine 5 Wochen, der andere 11 Monate alt war, sowie weitere 3 Fälle im Alter von weniger als 5 Jahren. Sowohl die Serie von Seckel als auch die hier veröffentlichte sind so klein, dass zufällige Momente die Zusammensetzung in hohem Grade beeinflussen. Bei 3 Fällen (denen von Ort-

MANN, MERWARTH und FREIMAN sowie HERMANN und MC GREGOR) konnten intrakranielle Aneurysmen oder mit diesen nahe verwandte vaskuläre Missbildungen mit Sicherheit nachgewiesen werden. Ausser diesen durch Sektion aufgeklärten Fällen, starben weitere 2 Fäile (MILLER). Die Ätiologie der letzteren sowie der nicht lätalen Fällen ist nicht aufgeklärt.

In der Kasuistik von TÖNNIS über arterio-venöse Aneurysmen kommt nur ein Kind vor, ein Mädchen von 12 Jahren, das aber keine Subarachnoidalblutung aufgewiesen hat.

Schliesslich möchte ich die Krankengeschichte eines von mir selbst von Anfang an beobachteten und verfolgten Falles mit Subarachnoidalblutung mitteilen. Es handelt sich um ein Kind, das eine lange Zeit nach der Blutung gesund war, wonach etwa 9 ½ Jahre später grosse epileptiforme Anfälle auftraten.

O. A. Knabe, geb. 26.2. 1925. Der Jüngste von 3 Geschwistern; Eltern und Geschwister gesund. Keine mit Krämpfen verbundene oder andere Nervenkrankheiten in der Familie. Normale Geburt. Kein Schädeltrauma. Früher praktisch genommen immer gesund. — Erkrankte am 19.2. 1931 plötzlich am Morgen mit Erbrechen und Kopfschmerzen, schrie. Temp. 37,7° und steigend bis zu 39,9°. Fing an verworren und apathisch zu sein, war aber nicht bewusstlos. Evt. krampfartige Zuckungen in den Armen. Wurde auf Grund dieser Symptome in das Epidemiekrankenhaus in Linköping aufgenommen, wo bei einer technisch leicht auszuführenden Lumbalpunktion ein blutiger Liquor erhalten wurde. Der Druck war ungefähr 40 cm. Pat. wurde auf Grund dieses Befundes am 20.2. 1931 in das Kinderkrankenhaus in Linköping verlegt.

Journal Nr. 49/1931. Bei der Aufnahme war Pat. bedeutend mitgenommen und apathisch, antwortete aber adäquat. Allgemeine Hyperästhesie, mässiger Dermographismus. Kein Herpes. Mager. Muskulatur normal. Etwas blass, aber gerötete Wangen. Temp. afebril. Rachen und Respirationsorgane o. B. Herz: Systolisches Blasegeräusch, maximal an der Basis. Bauch eingezogen, sonst o. B. Nervensystem: Bedeutend apathisch, somnolent. Ausgesprochene Nackensteifigkeit. Kernig bei 70—80° positiv. Keine Paresen. Pupillen reagieren auf Licht und bei Akkomodation. Abdominalreflexe o. B. Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft. Kein Klonus. Babinski neg. — Lumbalpunktion: Kein messbarer Druck. Stark blutige Flüssigkeit, die nach dem Zentrifugieren

eine schwache Gelbfärbung aufweist. Der Augenhintergrund normal. Blutdruck 125/60 mm Hg. Blut: Hb 75 %, Leukozyten 9600 (8300 Polynukleäre, 1300 Mononukleäre). Blutsenkungsreaktion (Mikromethode von Linzenmeier) 49 mm/1 Std., Höhe der Blutsäule 100 mm. Urin: Spur Eiweiss, kein Zucker, Sediment o. B.

22.2. Status quo. Erneute Lumbalpunktion ergibt immer noch eine blutige Flüssigkeit, die nach dem Zentrifugieren gelb ist. 440 kernhaltige Zellen pro cmm. Blutungszeit 1 $^1/_2$ Min.

Vom 22.2. bis einschliesslich 28.2. Fieber bis ungefähr 39°. Sehr apathisch, soporös. Schreit mitunter. Urin und Stuhl gehen in das Bett. Hochgradiger Dermographismus und Hyperästhesie. Parese des linken unteren Facialisastes. Liquorbefund im grossen und ganzen unverändert.

3.3. Niedrigere Temperatur. Immer noch apathisch, verfolgt aber mit den Augen die Umgebung, reagiert etwas auf Ansprechen, sagt aber nichts. Verminderte Nackensteifigkeit und Hyperästhesie, Kernig weniger ausgesprochen. Linksseitige Facialisparese besteht noch. Pos. Babinski links, rechts fraglich. Gesteigerter Patellarreflex links.

6.3. Niedrigere Temperatur, verminderte Meningitissymptome. Jetzt auch Parese des rechten unteren Facialisastes. Reflexstörungen wie vorher.

10.3. Lumbalpunktion: Druck 30 cm (schreit). Flüssigkeit klar, gelb. Nonne und Pandy neg. 24 kernhaltige Zellen, 160 Erythrozyten pro cmm.

11.3. Seit dem Abend vorher höhere Temperatur, wirkt schlechter. Rechtes Trommelfell etwas gerötet. Sonst unverändert.

13.3. Etwas klarer für kürzere Zeit, sonst aber somnolent und soporös. Ausgesprochener Negativismus. Keine deutlichen Paresen. Reflexe wie vorher.

20.3. Ständig zurückgehende Temperatur. Liegt meist still, gekrümmt, setzt sich aber mitunter auf. Stumm wie ein Fisch. Negativistisch, bietet gegen alles Widerstand. Der Mund muss bei der Inspektion des Rachens mit Gewalt geöffnet werden. Keine Reflexstörungen, Babinski beiderseits neg. Rachen, Herz, Abdomen o. B.

27.3. Praktisch genommen afebril. Status im übrigen unverändert, Lumbalpunktion: Druck (schreit nur unbedeutend) etwa 40 cm. Schwach gelb gefärbt, klare Flüssigkeit. Nonne neg. Pandy Spur. 7 kernhaltige Zellen, 10 Erythrozyten pro cmm. Urin o. B.

1.4. Deutliche Stauungspapille beiderseits. Blutdruck 130/80 mm Hg.

4.4. Lebhafter, fängt an zu antworten, isst selbst. Angedeutete Nackensteifigkeit und Kernig. Rechtsseitige Parese des unteren Facialisastes. Reflexe wie vorher.

7.4. Lumbalpunktion: Druck 15—20 cm. Queckenstedt ergibt eine freie Passage. Klare, nicht mehr gelbe Flüssigkeit. 2 kernhaltige Zellen, 4 Erythrozyten pro cmm. Nonne neg. Pandy Spur.

18.4. Wirkt gesund. Gehör gut. Angedeutete rechtsseitige Facialisparese. Sonst von Seiten des Nervensystems nichts Pathologisches.

20.4. Augenuntersuchung (Augenspezialist Dr. SCHERLING). Gute Sehschärfe. Papillen kaum verwaschen und weisen, ebenso wie die Gefässe, auf keinen stärkeren intrakraniellen Druck hin.

Entlassen bei gutem Allgemeinbefinden am 22.4. 1931.

Im Verlauf der nächsten Jahre zeigte sich Pat. 1—2 mal jährlich und schien völlig gesund zu sein. Ging in die Schule mit gutem Erfolg. In den letzten Jahren teilten die Eltern nur hin und wieder telephonisch mit, dass es dem Pat. gut ginge. Niemals Kopfschmerzen oder andere Nervensymptome.

Im Oktober 1940 traten Anfälle mit Bewusstlosigkeit auf und Pat. hatte im Laufe des Oktobers und Novembers 5 Anfälle mit Bewusstlosigkeit, die zu jeder Tageszeit auftreten konnten. Die Anfälle begannen mit Zuckungen in den Augenlidern während einiger Minuten; Pat. fühlte sich dann merkwürdig und war etwas abwesend. Dann wurde es schwarz vor seinen Augen, er wurde bewusstlos und fiel ungestüm zu Boden. Der Vater beobachtete einigemal, dass Zuckungen in den Armen vorhanden waren. Die Bewusstlosigkeit dauerte höchstens 10 Min. Urin und Faeces gingen nicht ab und Pat. schlug sich niemals bei dem Anfall; kein Zungenbiss. Einmal traten nur Zuckungen in den Augenlidern ohne nachfolgende Bewusstlosigkeit auf. Auf Grund dieser Symptome wurde mir Pat. im Oktober 1940 gezeigt. Der Nervenstatus war in diesem Zeitpunkt o. B., der Augenhintergrund o. B. Im Hinblick auf die vorhergehende Krankengeschichte verlegte ich Pat. unter der Diagnose intrakranielles Aneurysma auf die neurologische Klinik des Seraflmer Krankenhauses, Stockholm, von dort wurde er auf die neurochirurgische Klinik verlegt. Für die Erlaubnis, die dort geführten Krankengeschichten zu benutzen, stehe ich in grosser Dankbarkeitsschuld bei den Klinikvorständen Prof. N. ANTONI und Prof. H. OLIVECRONA.

Status am 25.11. 1940: Körperbeschaffenheit und Kondition o. B. Ein detaillierter Nervenstatus ergab normale Verhältnisse. Zisternenpunktion: Klarer Liquor mit 7 mononukleären Zellen pro 3.2 cmm, Pandy schwache Spur, Nonne neg. Wa. R. neg. Urin

o. B. Blutdruck 110/70 mm Hg. Röntgenuntersuchungen: 26.11. Im Gebiet der rechten Stirnhöhle eine Weichteilverschattung mit einer scharf ausgeprägten medial und nach oben gerichteten konvexen Abgrenzung. Die vordere Wand der Stirnhöhle ist rel. dünn. Form der Kalotte, sowie ihre Struktur und Vaskularisierung o. B. Keine Destruktionen innerhalb der Kalotte oder Schädelbasis. Keine intrakraniellen Verkalkungen. Die Untersuchung ergab eine Weichteilverdichtung im Gebiete der rechten Stirnhöhle. Die übrigen Nasennebenhöhlen normal luftgefüllt. 27.11. Encephalographie (nach Zisternenpunktion): Keine Dislokation des Ventrikelsystemes. Linker Seitenventrikel in seiner Gesamtheit erweitert, sonst aber nicht verändert. Rechter Seitenventrikel ebenfalls etwas erweitert. Das Vorderhorn ist schräg nach oben und von vorne her abgeplattet. Neben der Mittellinie auf der rechten Seite oberhalb der Deformation des Vorderhornes füllt sich eine grosse, unregelmässige Höhle, die sich nach vorne bis nahezu dem oberen Pol des Frontallappens, nach oben bis unmittelbar unter die Kalotte und nach hinten bis in die Höhe des Tuberculum sellae erstreckt. — 5.12. Arteriographie in die Carotis int. dxt. Nahe zur Mittellinie, frontal in der Tiefe von der bei der Encephalographie nachgewiesenen, in der Frontalregion liegenden Höhle, ist ein Gefässkonvolut vorhanden, das hauptsächlich von der A. cerebri ant. mit Kontrastmittel gefüllt werden zu sein scheint. Es entleert sich durch einige weite Venenstämme in den Sinus longitudinalis, nach hinten durch eine grobe Vene, die zum Sinus tranversus verläuft. — Die Augenuntersuchung ergibt, abgesehen von einem Astigmatismus des linken Auges, nichts Abnormes.

Pat. wurde auf die neurochirurgische Klinik unter der Wahrscheinlichkeitsdiagnose arterio-venöses Aneurysma verlegt.

Pat. wurde am 13.12. 1940 operiert (Prof. OLIVECRONA). Aus dem Operationsbericht sei angeführt: Grosser Lappenschnitt über dem rechten Frontallappen. Die Dura war mit lockeren Adhärenzen an der Gehirnoberfläche, besonders an der Mittellinie, befestigt und hier wurde unmittelbar neben der Mittellinie eine fast kleinfingerdicke, geschlängelte Vene angetroffen, die arterielles Blut enthielt und deutlich der auf dem Röntgenbild sichtbaren Vene entsprach. Diese Vene wurde von der Dura abgelöst, da sie mit einigen Adhärenzen an ihr befestigt war. — Man kam dann zwischen die Gehirnoberfläche und die Falx, die hier ebenfalls an die Dura locker adhärent war. Hinter der oben erwähnten Vene war eine etwa hühnereigrosse Zyste im Gehirn vorhanden, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt war und der auf dem Encephalogramm sichtbaren Erweiterung des Seitenventrikels ent-

sprach. Die Zyste wurde entleert. Man setzte dann damit fort den Frontallappen von der Falx abzuheben um zu den zuführenden Arterien zu gelangen. Allmählich gelang es die Arteria pericallosa zu erreichen, die die Weite einer Gänsefeder besass und mehrere kleinere Zweige an das Aneurysma abgab. Diese wurden abgebunden und durchtrennt. Die meisten derselben waren dünnwandig und deutlich pathologisch veränderte Gefässe. Die oben erwähnte grosse Vene setzte sich auf der medialen Oberfläche des Frontallappens in Form eines Konvolutes aus fast kleinfingerdicken Venen fort. Wohin sich dieses Konvolut entleerte, konnte nicht festgestellt werden, es machte aber den Eindruck, als ob es in die Vena callosum marg. mündete. Nachdem alle Arterien unterbunden waren, kollabierte das Venenkonvolut und man konnte nicht sehen, wohin die grosse Vene verlief. Auf jeden Fall handelte es sich um keine grosse Vene aus dem Sinus transversus und auch nicht um die Vena terminalis, es musste sich hingegen um eine Vene handeln, die von der medialen Fläche des Frontallappens ausging. Das mediale vordere Drittel des Frontallappens wurde reseziert. Der Seitenventrikel wurde breit eröffnet und es wurde versucht bei der Resektion das gesamte sklerosierte, narbige Gehirngewebe zu entfernen, das die vorher beschriebene Zyste umgab. — Das exstirpierte Präparat wog 55 g. Klinische Diagnose: Aneurysma arterio-venosum. Pathol. anat. Diagnose (Prosektor Å. WILTON) Preliminärer Befund: In den Schnittpräparaten wurden bisher nur dickwandige Gefässe mit Muskulatur angetroffen, die kräftig dilatiert und mit Erythrozyten gefüllt waren. Die Gefässe haben pathologischen Charakter und haben den Typus von Arterien. Venen und Anschlüsse an solche wurden nicht angetroffen. — Bei der Entlassung, gute 3 Wochen nach der Operation, war Pat. im grossen und ganzen frei von Symptomen; eine postoperative Parese im linken Arm war überwunden und Pat. hatte nur eine leichte Astereognosie als zurückgebliebenes Symptom. Seitdem war Pat. völlig gesund, frei von Anfällen, Kopfschmerzen, Schwindel u. dergl. Bei Abfassung dieser Arbeit, Herbst 1942, hörte ich bei einem Telephongespräch mit der Mutter des Patienten, dass er schwere Landarbeit verrichtete ohne irgendwelche Beschwerden zu haben.

Die vorhergehende, beachtenswerte Krankengeschichte besteht aus zwei Perioden, die durch ein langes Intervall von einander getrennt sind. Im Alter von 6 Jahren erkrankte der Pat. akut, ohne vorhergehendes Trauma, mit akuten meningealen Symptomen; es ergab sich, dass diese auf einer Sub-

arachnoidalblutung beruhten. Vorübergehende Nervensymptome in Form einer Facialisparese, leichter Pyramidenbahnensymptome und Stauungspapillen. Nach etwa 1 1/2 Monate langem Krankenhausaufenthalt wurde Pat. frei von Symptomen und bei gutem Allgemeinzustand entlassen. War dann 9 1/2 Jahre frei von Symptomen. In diesem Zeitpunkt kam es im Laufe von 1 1/2 Monaten zu 5 grossen epileptiformen Krampfanfällen, Nervenstatus damals neg. Röntgenuntersuchung sowie Ventrikulographie und Arteriographie wiesen auf ein arteriovenöses Aneurysma hin. Die Operation bestätigte diese Diagnose und eine Ansammlung pathologisch veränderter Gefässe auf der medialen Seite des rechten Frontallappens wurde exstirpiert. Ausserdem wurde ein Teil des rechten Frontallappens exstirpiert um sklerosiertes, narbig verändertes Gehirngewebe zu entfernen, das eine Zyste, die vom rechten Vorderhorn ausgegangen war, umgab. Der Nachverlauf war günstig, Pat. befindet sich mehr als 1 1/2 Jahre nach der Operation gut und verrichtet schwere Arbeit. Die früheren Symptome sind verschwunden.

Das erste Krankheitsgeschehen veranlasste mich die Diagnose Pachymeningitis hämorrhagica interna zu stellen. Die Diagnose wurde aber mit starkem Vorbehalt gestellt, u. a. im Hinblick auf das Alter des Patienten, den Liquorbefund und die Krankengeschichte im übrigen. Ich war mir über die unzufriedenstellende Diagnose und das mangelhafte Wissen über die Ursache der Blutung klar. Ich verblieb deswegen in Kontakt mit dem Patienten und klärte die Eltern über die Wichtigkeit einer weiteren sorgfältigen Kontrolle und vorsichtigen Lebensweise des Pat. auf. Pat. blieb aber gesund. Nachdem Pat. entlassen worden war, traf ich in der Literatur auf die intrakraniellen Aneurysmen als Ursache von Subarachnoidalblutungen. Als Pat. nach mehr als 9 Jahren ohne Symptome wiederkam mit Nervensymptomen, jetzt von epileptiformem Typus, war es mir klar, dass es mit grösster Wahrscheinlichkeit einen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsgeschehen gab und dass die Annahme eines intrakraniellen Aneurysmas die einfachste Erklärung für die ihrer Natur nach

so verschiedenartigen Krankheitssymptome darstellte. Gegen die Annahme eines Tumors sprachen u. a. in hohem Grade der Verlauf, mit der vollständigen Remission der initialen Symptome und das langdauernde, freie Intervall. Der bisher in hohem Grade günstige Verlauf dieses Falles zeigt, dass die Diagnose intrakranielles Aneurysma auch während des Kindesalters nicht nur akademisches Interesse besitzt. Bei jedem Fall von Subarachnoidalblutung, auch in diesem Alter, muss man bei der differentialdiagnostischen Überlegung somit an ein Aneurysma, sowohl an ein arterielles als auch ein arteriovenöses, denken. Bleiben nach dem akuten Stadium neurologisch objektive oder subjektive Symptome zurück, so muss dies eine sorgfältige Untersuchung, eingerichtet auf das mögliche Vorhandensein eines Aneurysmas, veranlassen. Im Hinblick auf die Wichtigkeit einer einwandfreien Technik und einer grossen Erfahrung muss der Fall auf eine neurologische oder neurochirurgische Spezialabteilung verlegt werden. Vor allem ist die angiographische Methode für diese Fälle von grösster praktischer Bedeutung (Tönnis).

Bei dem hier beschriebenen Fall weicht der Verlauf in ziemlich hohem Grade von dem bei arterio-venösem Aneurysma sonst vorkommenden oder typischen ab. Tönnis hebt somit hervor, dass im allgemeinen fokale Nervensymptome in Form von Jacksonanfällen die ersten Symptome zu sein pflegen. Tritt eine Subarachnoidalblutung bei einem solchen Fall auf, was ja bei einer derartigen Vorgeschichte die Diagnose arteriovenöses Aneurysma in hohem Grade wahrscheinlich macht, so pflegt sie *nach* den initialen Herdsymptomen aufzutreten. In diesem Falle war der Verlauf umgekehrt. Die Krankheit begann mit einer Subarachnoidalblutung und erst nach einer klinischen Latenzperiode von mehr als 9 ½ Jahren kam es zu epileptiformen Anfällen. Diese traten in Form grosser Anfälle auf, wurden aber durch Zuckungen in den Augenlidern eingeleitet, weswegen man sagen kann, dass im Anfallsbild ein Jacksoneinschlag vorhanden war.

Was die Behandlung betrifft, so ist sie im akuten Stadium hauptsächlich exspektativ-symptomatisch. Lumbalpunktionen

sind bei zerebralen Drucksymptomen und zur Kontrolle des Verlaufes indiziert. Es wird empfohlen, nur kleine Mengen abzulassen, den Eingriff aber zu wiederholen. Langdauernde Bettruhe ist erforderlich, da die Ruptur Zeit benötigt um sicher auszuheilen. Eine schonende Lebensführung auch dann, wenn der Pat. frei von Symptomen ist und im weiteren Verlauf gesund wirkt, ist selbstverständlich angezeigt, aber besonders bei Kindern und jüngeren Personen sehr schwer durchzuführen. SJÖQVIST hat hervorgehoben, dass man die Lokalisation eines intrakraniellen Aneurysmas kennen muss, und zwar deswegen, da ein chirurgischer Eingriff bei akut einsetzenden, schweren Symptomen erforderlich werken kann.

Die Indikationen für ein chirurgisches Eingreifen will ich hier nicht behandeln. Nach TÖNNIS sind im allgemeinen die Aussichten für einen günstigen Ausgang bei einem arteriovenösen Aneurysma ziemlich gering. Die Möglichkeiten für eine erfolgreiche chirurgische Therapie bei diesen Fällen beruhen z. T. auf der Lage des Aneurysmas, teils auf der Möglichkeit alle zuführenden Arterien effektiv zu unterbinden oder das ganze Angiom zu exstirpieren. Diese günstige Situation liegt nur relativ selten vor.

Zusammenfassung.

Verf. gibt einen kurzgefassten Überblick über das Vorkommen sog. spontaner Subarachnoidalblutungen im Kindesalter. Diese sind selten, können aber während des gesamten Kindesalters vorkommen. Bei diesen Fällen ist ein intrakranielles Aneurysma als Quelle der Blutung eine wichtige differentialdiagnostische Möglichkeit. Verf. berichtet über einen von ihm beobachteten derartigen Fall. Es handelte sich um einen sechs Jahre alten Knaben, bei dem eine Subarachnoidalblutung ohne nachweisbare Ursache auftrat. Nach einer länger als 1 Monat dauernden Krankheit mit ziemlich schweren psychischen und meningitischen Symptomen sowie mit vorübergehenden neurologischen Herdsymptomen, wurde der Pat. scheinbar vollkommen gesund. Hernach war Pat. während

9 1/2 Jahren vollkommen gesund, bekam aber dann innerhalb von 6 Wochen fünf grosse, epileptiforme Anfälle. Die auf Grund dessen und der vorhergehenden Krankengeschichte gestellte Wahrscheinlichkeitsdiagnose intrakranielles Aneurysma wurde durch eine Untersuchung auf einer neurologischen Spezialklinik bestätigt. Daraufhin wurde ein erfolgreicher chirurgischer Eingriff vorgenommen, wobei ein arterio-venöses Aneurysma, das auf der Innenseite des rechten Frontallappens gelegen war, sowie die angrenzenden veränderten Teile des Frontallappens exstirpiert wurden. Der Pat. ist nun mehr als 1 1/2 Jahre nach der Operation frei von Symptomen und verrichtet schwere Arbeit.

Schrifttum.

BERGSTRAND, H., OLIVECRONA, H. u. TÖNNIS, W., Gefässmissbildungen u. Gefässgeschwülste d. Gehirns. Thieme, Leipzig, 1936. — CASAUBRU, A. u. CUCULLO, L. M., Arch. argent. ped. *11*, 204, 1939. Ref. Zbl. Neur. *95*, 320, 1939/40. — COCKAYNE, E. A., Proc. Roy. Soc. Med. *32*, 1173, 1939. — EHRENBERG, L., Handb. d. Neur., herausg. v. BUMKE u. FOERSTER, Bd. 10, p. 413, Springer, Berlin 1930. — ENGELHARDT, E., Zeitschr. f. Kinderhlk., *60*, 436, 1938. — HERMANN, K. u. MACGREGOR, A., Brit. Med. J., 1940, p. 525. — HILLER, F., Handb. d. Neur., herausg. v. BUMKE u. FOERSTER, Bd. 11, p. 431, Springer, Berlin 1936. — HUBER, H. G., Kinderärtzl. Praxis., *8*, 414, 1937. — LASSEN, H. C. A. u. VANGGAARD, T., Ugeskr. f. Læger, *103: 1*, 427, 1941. — MERWARTH, H. R. u. FREIMANN, I. S., Brooklyn Hosp. J. *8*. 149, 1939. Ref. Zbl. Neur. *101*, 116, 1941/42. — MILLER, H. G., Arch. Dis. Childr. *13*, 258, 1938. — ORTMANN, K. K., Hosp.-tidende, 1931: II, p. 1026. — SACCÀ, M., Pediatr. Riv., *47*, 822, 1939. Ref. Zbl. Neur. *96*, 592, 1940. — SECKEL, H., Monatschr. Kinderhlk., *50*, 386, 1931. — SJÖQVIST, O., Nervenarzt *9*, 233, 1936. — TÖNNIS, W., s. BERGSTRAND, OLIVECRONA u. TÖNNIS.

FROM THE UNIVERSITY PEDIATRIC CLINIC, THE STATE HOSPITAL, OSLO, CHIEF: L. SALOMONSEN, M. D. PROFESSOR OF PEDIATRICS, AND CAPTAIN W. WILHELMSEN'S BACTERIOLOGICAL INSTITUTE, STATE HOSPITAL, OSLO, CHIEF: TH. THJÖTTA, M. D. PROFESSOR OF BACTERIOLOGY.

Infection with Lamblia Intestinalis in Children: its Clinical Significance and Treatment.

By

JOHS. BÖE and ROALD RINVIK.

A previous investigation by one of the present authors (1, 2, 3) revealed that infection with human intestinal protozoa was rather frequent in Norway, and that about 7 per cent of the healthy population were the hosts of the Lamblia intestinalis.

The Lamblia intestinalis is a flagellate, protozoan organism (Mastigophora Diesing). The vegetative form may be easily recognized by its bilateral almost pyriform structure. It has two nuclei, four pairs of flagella and, at its extreme end, a large sucking disk, by the aid of which it adheres to the epithelium cells of the intestine. It is very agile. The cyst is oval-shaped, has 4 nuclei and measures about 9—15 microns in length and 6—9 microns in breadth. Usually these cysts are found in the normal solid faeces.

Neither the clinical nor the numerical findings furnished definite evidence of the pathogenicity of the Lamblia intestinalis. In some cases, however, the protozoa may have constituted a contributing factor to the development of certain symptoms.

In an attempt to contribute to the clarification of the importance of Lamblia-infection in children, the authors made a careful comparative study of the laboratory and clinical findings. Although this infection has been the object of numerous parasitological as well as clinical investigations, opinion as

to the pathogenicity of the Lamblia is still divided. Further it is still much discussed whether there actually exists a clinical unity lambliasis or giardiasis under which American authors classify certain pathological conditions. Considering the relatively common occurrence of Lamblia-infection the question may be raised, whether there exists an etiological relationship between the intestinal protozoa and the numerous and frequent disturbances manifested by children, which may be labelled »abdominal troubles». A variety of complaints i. e. abdominal pains, diarrhea, obstipation, nausea etc., for which, as a rule, no history as to their precise nature is obtainable, may be classified under this heading. As a rule, the examination of the patient does not disclose any pathological conditions.

The concept that the Lamblia intestinalis is pathogenetic is chiefly supported by clinicians (Lyon and Swalm (4), Heubner (5), Wezler (6), but parasitologists (Reed and Smithies (7), Manson-Bahr (8)) have also expressed themselves in favour of this opinion and described the picture of the disease. Ehrström (9) in Helsingfors concurred whith these workers and reported that the Lamblia similar to the Diphyllobothrium latum may cause a disease, the picture of which may resemble that seen in pernicious anaemia. On the other hand, Boeck (10), Koefoid and Swezy (11) and others have denied the pathogenetic character of the Lamblia.

The majority of the workers, however, are less definite and support the view that the Lamblia *may* give rise to a disease and that it manifests its pathogenetic character chiefly by its capacity to maintain and prolong an already existing pathological condition.

Contrary to other human intestinal protozoa which are parasites of the large intestine, the Lamblia is normally lodged in the duodenum. It adheres to the epithelial cells, to the Lieberkühn's crypts and to the villi. The organisms may occur in such masses as to cover the epithelium like a membrane (Müller (12)). The assumption is therfore justifiable, that the protozoa may impede resorption, but it may

also be possible that it acts like a chronic irritant. Further, the view was advanced, that the symptoms referable to Lamblia-infection were due to a toxemic action, but no evidence of the presence of toxic substances has yet been established. On the basis of the concept that a toxemic action may exist, and that the antianaemic factors may be influenced by the presence of the parasite in the duodenum, GRÜNEIS and PIGERSDORFER (13) examined Lamblia-infected cases, paying special attention to blood alterations. From the results of their investigations they infer that the Lamblia does not give rise to any anaemic conditions in man — neither bone marrow lesions nor hemolysis were demonstrable. According to these authors, secondary causes most likely underly the presence of possible alterations.

Various *clinical symptoms* are supposed to be indicative of Lamblia-infection. The majority of the authors, however, stated that alterations of the bowel movement are the most frequent symptoms. WEZLER (6) reported that diarrhea alternating with obstipation occurred, and advanced the view that the periodical formation of the Lamblia was responsible for this fact. According to this author, the yeasty, dyspeptic character of the stools was due to an inadequate absorption of carbohydrates which was caused by the fact that the protozoa covered the mucuous membrane of the intestine like a lining. CH. GARIN (14), stated that diarrhea was not only a characteristic feature of the incidence, but also the symptom which was predominantly exhibited. The patients did not give any history that defaecation itself caused pains, but defaecation was stated to have been at times imperious, and abdominal pains similar to colics were reported to occur as premonitors. P. DE MORO (15) studied 45 cases (their age is not reported) which he classified into 4 groups as follows:

group 1) comprising cases manifesting chiefly symptoms of enterocolitis (62 per cent),

» 2) including cases the complaints of which were characterized by symptoms referable to rectocolitis,

group 3) into which the cases with a hepato-entero-biliary syndrome were classified,

» 4) to which belonged the cases which manifested diminished pancreatic function associated with the presence of neutral fat in the stools, which, according to the author, was due to an insufficient secretion of lipase.

P. DE MORO is the only author who has offered such a comprehensive classification of clinical symptoms definitely referable to the presence of Lamblia-infection.

The Hungarian P. VÉGHELYI (16) examined 1 400 Hungarian children between the ages of 1 and 17 and found that 155 were Lamblia-infected. From these he excluded all children who gave evidence of other pathological conditions, which might have influenced the course of the Lamblia-infection. Of the remainder of 92 cases, 71 manifested symptoms, and in no less than 51 instances there were symptoms of irregular bowel movement. 41 cases gave a history of abdominal pains and about 50 of anorexia and headache, symptoms to which one can hardly attach any importance, since they are of common occurrence in children. The author further stated that 51 of these children were of asthenic and only 13 of athletic constitution. According to the author, the number of cases which showed tenderness on palpation of the abdomen, was striking. He also observed retarded growth in the infected children.

It results therefrom that the symptoms observed in children are, as a rule, diarrhea and enterocolitis, associated with more or less general symptoms. The latter are supposed to be either secondary with regard to the abdominal troubles, or they may also be directly due to a toxemic action. The symptoms referable to chronic disorder of the biliary tract, to which great diagnostic importance is ascribed in the discussions on the Lamblia-infection in adults, are absent in children.

It is reported that, especially in cases of fresh Lamblia-infection, diarrhea and other gastro-intestinal symptoms are

manifested. The diarrhea, as a rule, does not show any characteristic features; in isolated cases it may resemble the faeces passed in the presence of cholera (6) or of amebic dysentery (8), in some cases it may, as mentioned before, be similar to the stools seen in fermental dyspepsia, and sometimes it is said to be similar to those of sprue. The admixture of mucus in abundant quantities is frequently stressed. The general symptoms are reported to be chiefly referable to nervous disturbances such as headaches, indefinite dyspeptic disorders (nausea, anorexia, etc.). Apart from these symptoms retarded growth, as mentioned before, is also recorded. Several factors are responsible for the difficulty one encounters in evaluating the group of general symptoms in children, i. e. the age of the patient, the possible influence on the part of the parents, and the difficulty in obtaining a precise history whith regard to the troubles. It was therefore considered justifiable to ascribe very little importance to this group of symptoms in the cases which will be reported in this paper.

Own Material.

During the period from september 1941 to March 1942, all the patients hospitalized in the children's department of the State Hospital in Oslo, were systematically examined for Lamblia-infection. Two stool specimens of each patient were carefully examined according to the usual technique. A preparation of each specimen stained with Haidenhain's iron-haematoxylin was prepared.

The children's department of the State Hospital is open to children up to 12 years, and the ages of the majority of the patients ranged between 2 and 9 years. The stools of all the children under 1 year were not examined.

During the above mentioned period of time, 402 patients were examined, of whom 31 showed evidence of Lamblia-infection. This means a frequency of 7.7 per cent, a figure which is in full agreement with the yieldings of earlier investigations (see references 1, 2, 3) carried out in Norway.

22 of these 31 patients were more carefully studied and subjected to treatment at the children's department. The remaining 9 patients had either left the hospital before the laboratory findings had been obtained, or they had been treated at the out-patient department and were therefore not so carefully examined.

The majority of the 22 patients in question came from working-class- and small-farmer families and lived under very poor sanitary and housing conditions. Only in 6 instances were the housing conditions satisfactory.

Boys were predominantly the hosts of the protozoa (18). But for 1 patient who was 1½ years old, ⅔ of the patients were between the ages of 3 and 10 years. (Patients under 1 year were not examined.) In 3 instances several members of the same family showed evidence of the presence of Lamblia. No systematic investigation was carried out, referring to familial occurrence.

A closer study of the diagnosis, on which the children were admitted to the hospital, will reveal that 13 of the 22 patients were hospitalized on account of symptoms referable to the digestive tract (alterations of the bowel movement, abdominal pains, or the like). The remainder of the children presented, on admittance to the hospital, disorders which were not directly related to the digestive tract, i. e. xanthomatosis, bronchopneumonia, retarded development, intelligentia parva, scabies, epilepsia and pernicious anaemia. A study of the past history of these patients will reveal that of the symptoms given of the digestive tract, *diarrhea* is the one that predominated throughout. This was the case in 16 of the 22 children. Frequently diarrhea has been a symptom in the proper sense of the word, and called for repeated medical advice. According to the history given, the diarrhea was frequently resistant to routine treatment and showed a marked tendency to recur. 9 of these 16 patients had exhibited at intervals, symptoms of diarrhea of more than 1 year's duration. 6 of these reported the presence of a at times distressing diarrhea which had been present for more

than 4 years, 2 complained of disturbed bowel movement of 9 and 10 year's standing. Apart from a tendency to recur, no characteristic features of the diarrhea were reported. A history of 2 to 5 motions a day was usually given. 3 patients stated that defeacation had been imperious. The majority of the cases described the consistency of the stools as semi-fluid. Only 2 of the patients gave a history of a diarrhea of as short a duration as 1 month. The report of an offensive and putrid smell of the stools was striking. The colour of the stools was described as various shades of brown, it could, however, also be much darker. Staining or fatty stools were not reported. Blood was very rarely found in the stools; it was observed in 2 instances only, and was most likely due to an acute onset of enteritis. The parents frequently reported that they had seen mucus in the stools; although the presence of »flattened», flake like mucus was reported in one instance only, more than half the number of patients gave a history of clots of mucus having been disseminated in the soft faeces. The stools of the 9 patients who had exhibited symptoms of diarrhea of more than one year's duration, gave throughout evidence of the presence of mucus in clots.

In 3 cases the history was obtained that the stools seemed »to boil», a symptom which might have been referable to fermental processes. 2 patients manifested incontinentia alvi.

Obstipation was reported by 3 patients, 2 of these had been troubled with periodic diarrhea with secondary symptoms of colitis and mucus in the stools, partly associated with abdominal pains of various character.

Pains, however, were not so common as the relatively high frequency of diarrhea might lead one to believe. Only in 9 instances was there presence of abdominal pains (at least observed by the family) and in 2 patients who complained of pains, there was a marked obstruction. Considering the frequency of this symptom in children, this figure is strikingly low. With respect to the time of onset, location and character of the pain, nothing remarkable is to be reported. The children usually described the pain as being located »on the navel»,

some stated that they felt it in the region of the epigastrium; the pains were in no relation to meals or physical exertion. None of the patients gave a history of tenesmi.

Other dyspeptic symptoms were rare. 2 patients complained of nausea, and 2 reported that they been troubled with eructation. In 2 instances these symptoms were associated with helminthiasis (oxyuris).

On account of the reasons mentioned before in this paper, we did not place too much dependence on the history of general symptoms, especially, as they are predominantly subjective. In this connection, the atmosphere in which the children are brought up plays an important part. Besides, the general symptoms are not very remarkable. Nausea and headaches were complained of in some instances and 1 case gave an indefinite history of loss of weight. According to the history obtained by the parents in 2 cases, there was a marked change in the children's disposition; they described them as irritable, peevish and cranky. In the case of these children one may place dependence on the obtained information, as the parents appeared to be people of common sense and of a calm temperament, who were struck by the psychical improvement which set in with the regression of the symptoms following the treatment.

The *objective examination* of this group showed that 1 patient was of marked asthenic constitution, 2 exhibited retarded growth (in 1 case due to diminished hypophyseal function, in the other case the underlying cause was not clarified — thyroid disorder? —). Otherwise the children presented a normal constitution and the determination of the haemoglobin content yielded normal values corresponding to their age and sex. The Wassermann test was negative in all cases.

The special examination was focussed on the digestive tract. 16 patients were given Ewald's test meal for that purpose. No special alterations of the gastric secretion was recognized. 2 patients furnished evidence of achylia and 1 of these of pernicious anaemia too. 2 patients presented a hypersecretion.

Roentgen examination following barium enema was made in 19 cases; in 15 instances the stomach and the duodenum, and in 10 cases the entire intestinal passage was examined. Roentgenological alterations were demonstrated in 3 instances only: in 1 case the presence of gastritis was roentgenologically demonstrated; another patient presented an atonic stomach with deep folds in the mucous membrane and a slight gastroduodenitis; in the roentgenogram of the third patient a small contrast-stained area was seen in the bulbus duodeni on the lesser curvature suggesting a small recessus at the oral part of pars sup. duodeni. Helminthiasis may cause roentgenological alterations of the bulbus. This recognition is of interest, especially if one bears in mind that the site of predelection of the Lamblia is the duodenum, the mucous membrane of which may appear as if "padded" with thick layers of the protozoa. The last mentioned patient was operated on, as infant, for pylorusstenosis (Fredet-Ramstedt), but roentgen examination did not disclose any of the signs which are frequently seen in the roentgenograms of older patients with pylorus troubles, even years after their symptoms have disappeared. In this case, however, the roentgenologist did not ascribe any pathological importance to the contrast-stained spot.

The rate of intestinal passage was rapid in 2 instances. Of the 19 patients who were examined with the aid of barium enema, one gave definite evidence of colitis namely the patient whose roentgenogram revealed the presence of gastritis (gastric acidity was, however, normal).

Tests for intestinal bacteria were not made, since the chief object of the investigation was the demonstration of the presence of Lamblia intestinalis. The stools of the patients did not show anything definitely characteristic. During the relatively short observation-time in the ward (the average hospitalization-time was 2 weeks) the majority of the patients had 1—2 motions a day. Generally the stools were of normal aspect. But 5 of the 22 patients had more than 2 motions a day (maximally 4), and of these there were 4 who gave a history of diarrhea of several year's duration. In one

of these cases roentgenological alterations (gastritis and colitis) were recognized.

The laboratory findings did not furnish any proofs of definite pathological conditions either. The benzidine reaction was negative in all patients. The tests for the presence of neutral fat in the stools was made on 10 patients with a negative result. Katalase reaction was moderately positive in about half the number (10) of the 22 patients, and 6 of those patients gave a history of the presence of mucus in the stools, a fact which suggested the presence of colitis. In 2 patients only, there was evidence of fermentation — in 1 of these it was but very moderately pronounced.

With exception of the patients who were admitted on the diagnosis of intercurrent acute fever diseases, all patients were given the regular ward diet. Owing to the conditions caused by the war the diet may be characterized as beeing more abundant in cellulose than is usually the case, it is by no means any light diet.

A comparative study of the past histories of the patients and of the clinical and roentgenological findings will disclose that they in no wise agree with each other. There is obviously no special relationship between the scanty roentgenological findings and the different kinds of symptoms, nor are they related to the persistency of the symptoms. Even in the cases of the patients who exhibited clinical symptoms justifying the diagnosis of colitis, roentgen examination did not definitely confirm the diagnosis. Neither was a definite relationship between the laboratory findings, and the symptoms reported in the past histories of the patients, demonstrable. It is hardly justifiable to lay special weight on the positive katalase reaction, as this was an isolated laboratory finding.

All the other laboratory tests were practically negative. Intestinal disorders referable to colitis seemed to have been present in such cases which exhibited predominantly functional disorders, and in which anatomical alterations were not definitely recognized. Further, it is a striking fact that the patients, during their stay at the hospital, which, of course,

comparatively was of short duration, presented stools of a relatively normal aspect. 16 of these patients had given a history of 3 to 5 and even 6 soft motions a day, a symptom which had persisted for years. This condition strongly suggested »functional disturbances», and the amelioration of the diarrhea was most likely due to the change of diet and atmosphere connected with a stay in hospital, although, as mentioned before, the patients were given the regular ward diet. There was no obvious difference between the stools passed in the beginning of the period of observation and those evacuated during the days following the specific treatment of the Lamblia, to which we will return later. Without investigating the conditions and atmosphere the patients live in, it is, of course, extremely difficult to clarify the underlying cause of this fact, which perhaps is due to a neuropathic factor. Such an investigation, however, could not be realized. 5 of the patients presenting diarrhea were, in all probability, living in a neuropathic atmosphere and 4 of these themselves exhibited neuropathic symptoms, a fact which must be born in mind when evaluating the history of the symptoms referable to the alimentary tract.

The *blood counts* did not yield anything definitely pathological either. In all cases the routine counts, including the differential counts, as well as the determination of the sedimentation rate were made. In 3 cases these examinations revealed a slight secondary anaemia, for which, however, other existing pathological conditions (infantilism, dwarfism, bronchopneumonia) furnished a feasible explanation.

But 4 of the 22 patients showed eosinophils amounting to 7, 6, 11 and 14 per cent respectively. In the last-mentioned case, an interesting phenomenon was observed during the patient's stay at the hospital (2 weeks). In connection with the treatment, there was a marked fall in the eosinophils from 14 to 9 and 2 percent. In this case no other causes could be held responsible for the existing eosinophilia than the presence of Lamblia. This is the only instance in which the Lamblia may be considered as the underlying cause of the eosinophilia.

L. v. FRIEDRICH (17), on the basis of his examination of 40 cases of infection with Lamblia which ranged between the ages of 20 and 30 years and which did not furnish any evidence that the eosinophile cells were affected, supported the view that eosinophilia was very rare.

In the case of 1 patient, the blood counts disclosed a very interesting fact. This patient had been admitted to the hospital on the diagnosis of pernicious anaemia. The patient was born on Feb. 2, 1938, and had been treated with liver injections etc., from the age of about 3 or 4 months. When we saw him in the ward on July 28, 1941, the diagnosis was confirmed in spite of his tender age. Since the patient had been treated on the day prior to admission to the hospital with liver extract, and since control counts in the course of the following days and weeks showed that he had responded satisfactorily to this treatment — he manifested reticulocyte crisis and a rise of the haemoglobin value from 30 per cent on admission, to 70 per cent one week later, and 83 per cent after one more week — we did not institute any treatment with liver or blood transfusion. At the end of August the routine tests of the stools disclosed the presence of Lamblia. Apart from the information that the patient had been troubled with diarrhea for about a week prior to admission, the parents gave no history of symptoms from the digestive tract.

3 weeks after admission to the ward the patient was afresh troubled with diarrhea for a short period and, as shortly afterwards, stool tests confirmed the presence of Lamblia, the question arose as to whether this case was a case of anaemia resembling »pernicious anaemia», a condition which, according to EHRSTRÖM may arise in the presence of Diphyllobotrium latum and Lamblia, the underlying cause being a lesion in the pylorus-duodenum; consequently, expulsion of the Lamblia should cure the existing »pernicious anaemia». We were full of expectation, especially, as we believed in the specificity of the modern Lamblia treatment. The patient was subjected to a treatment with atebrin and was discharged on Sept. 18, 1941. Since he had been »cured» of his anaemia, we did not give him any instructions as to its treatment. On a control examination in the autumn of the same year, the haemoglobin content was found to be unchanged, about 85 per cent. In Jan. 1942, he went to another hospital for treatment of scarlatina. Determination of the haemoglobin content yielded a value of 83 per cent, the red blood cell count was 5.1 million, the white cell

count 10 200 of which 51 per cent were lymphocytes. In the spring of the year 1942 the patient's general condition was still unchanged and satisfactory, and we were inclined to believe that the expulsion of the Lamblia had definitely cured his anaemia. The absence of Lamblia had been confirmed by repeated stool tests.

Early in the summer (May 1942) of the year 1942, there was an acute recurrence of his anaemia connected with some acute infection, and the patient was admitted to another hospital in a very poor condition. In accordance with our instructions he had not been given any liver treatment since August 1941 (9 months). Exactly as he had done then, he now too responded readily to this treatment. During the patient's stay in the last-mentioned hospital, an investigation of the stools was considered judicious, but the presence of Lamblia was not demonstrable. In the interval between his last and present hospitalization there had been no disturbance of the bowel movement.

In the case of this patient the coexistence of Lamblia-infection with pernicious anaemia was demonstrated. The specific treatment of the Lamblia proved *ineffective* in checking the patient's blood disease.

In the case of 5 patients there was a rise of the sedimentation rate values which might, however, have been due to other pathological conditions (bronchopneumonia, tuberculosis). In the case of the remainder of the patients, the sedimentation rate values were normal.

Treatment.

With regard to the treatment of Lamblia-infection a variety of drugs has been tried, such as emetin, kalomel, various salvarsan derivatives, yatren etc. Great difficulty has been encountered in checking the disease, sometimes even the expulsion of the protozoa was quite impossible. With the advent of atebrin, the drug for malaria (see GARIN 1938 (14), PORGES (16), and of the acridine dyes acriflavine and acranil (see CULBERTSON (19), GROTT (20) et al.) — the effect of which seems to be superior to that of atebrin — we have drugs available, which, apparently, have a real specific action on the Lamblia. The cases reported in this paper were chiefly treated with acranil.

Acranil (Bayer) is for sale in the shape of tablets of 0.1 g and the doses were administered in accordance with the directions of the producers. 1 tablet a day was given to children under four years of age, children between the ages of 5 and 8 were given 2 tablets a day, and children of a more advanced age and adults, 3 tablets a day. A course of treatment covers 5 days. The tablets taste very badly and should be swallowed whole.

During the course of the treatment no diet was given to the patients, and since there was no evidence of a coexisting obstipation, no laxative was administered at the end of the treatment. The drug taken per os, has a slight toxemic action. As by-effect of the medication, it is reported that a slight yellow staining of the skin and scler may occur. In the cases reported in this paper no toxemic symptoms were observed.

In all patients Lamblia disappeared from the intestine by a single course of treatment. Acranil is a simple remedy and its administration presents no difficulty.

The Results of the Treatment.

The majority of the patients were rechecked at the end of 6 to 12 months after treatment, some of them repeatedly. With a few exceptions, the patients were allowed to eat ordinary food in the interval between the treatment and their control examination.

In 2 cases no follow-up was possible after their discharge from the hospital. In 8 of the remaining 20 cases, Lamblia was found, but no symptoms were demonstrable neither before nor after treatment, which might have been referable to the infection.

Of the 12 cases which thus remained of the total number, 5 manifested a positive amelioration following treatment. In 3 of these instances, the amelioration had to be accepted with some reserve; one of these patients, a boy, aged 1 ½ years, had presented symptoms referable to a disturbance of the bowel movement which had persisted for one month only prior to the establishment of the diagnosis of Lamblia-infection. These

symptoms might just as well have been due to an acute enteritis, in the course of which the presence of Lamblia was accidentally demonstrated. Control examination at the end of 6 months, however, showed that the patient had been symptom-free during this interval and stool tests for Lamblia were still negative. Moreover, the clinical, laboratory and roentgenological findings did not reveal any pathological conditions either.

Further, to this group of patients belongs a boy, aged 9 years, who came to the hospital on account of retardation of growth. An obstinate obstipation had been persisting for years and caused him much distress. Among other symptoms he also manifested gastrical pains. Examination of the digestive tract did not reveal anything pathological. According to the history given by the parents after treatment, he was completely relieved from his abdominal troubles as a sequel of the treatment, his bowel movement was regular with spontaneous motions once a day. Since the patient had been discharged from the hospital, various hormones had been given to him as palliative treatment for the retardation of growth. It might have been possible that this treatment constituted a more efficacious contributing factor to the amelioration of his abdominal pains than the treatment instituted for the Lamblia. The treatment proved to be ineffective with regard to the underdevelopment.

The third patient of this group, a boy of $10^1/_2$ years of age, came to the hospital on account of diarrhea which had been persisting periodically for about 6 months prior to admission. Examination of the digestive tract did not yield any definite findings, but as the test for tuberculosis was strongly positive, roentgen examination of the lungs was made which revealed a first infection. 7 months after treatment for the Lamblia-infection, the patient was symptom-free from his diarrhea. In this case, however, the diarrhea present prior to the patient's admission to the hospital *might* just as well have been a manifestation of his tuberculous infection, and therefore this case cannot be accepted without some reserve as a case of pure Lamblia-infection.

A fourth patient, a girl aged 6 years, had been troubled with diarrhea which at times was very distressing and which had been persisting for 4 years. According to the history, there were 5 to 6 mucus containing, offensive, bulky stools a day, which had been resistant to routine treatment. The parents gave a history of various general symptoms associated with spells of bad temper, during which the child was lazy, peevish and cranky »as if she were fed up with everything». Apart from the presence of Lamblia no definite pathological conditions were demonstrable. The treatment relieved the patient from her troubles and 7 months after discharge she was still symptom-free. After the patient's discharge from the hospital, a striking change in her disposition occurred, she was cheerful and felt perfectly well. In this instance, the fact is of interest, that the patient's mother had been repeatedly troubled with symptoms from the biliary tract. The stools of the mother could not be tested, but an infection of the child through the mother cannot be excluded.

The last patient that was examined, was a boy of 12 years who, ever since he was 1 ½ years old — for about 10 years — had been, with short intervals, almost constantly suffering from diarrhea. There had been 4 to 8 offensive soft and imperious stools a day which contained mucus in large quantities. At school he was allowed to go to the W. C., at any time. During the war, when food supply was impeded, his condition became aggravated. For a time he was compelled to sleep with napkins on, because mucus would pass incessantly while he was asleep. He suffered from abdominal pains of various kinds, but did not present any symptoms indicative of dyspeptic disorders. On being examined the patient was found to be of asthenic constitution, stool tests disclosed the presence of Lamblia in abundant quantities and a slightly positive katalase reaction; apart from these findings, no pathologic conditions were demonstrable. Roentgen examination was negative, rectoscopy revealed normal conditions and the gastric secretion was normal too. In consideration that his complaints had been of such long duration he was put on a

light diet during his stay at the hospital and had then 2 to 3 motions a day which were at times soft and occasionally gave evidence of the presence of mucus. He was subjected to treatment with acranil and during the 12 months which had elapsed since his discharge from the hospital, he had become a completely different being. His complaints had in earlier days not only caused distress to himself, but also to all the members of the family. He had now, as a rule, 1 to 2 motions a day, the stools had a normal aspect, mucus was absent as well as other symptoms from the digestive tract. The only noteworthy symptom at that time was, that the defaecation was still somewhat imperious and occurred immediately after a meal; this fact might, however, have been due to some fixed reflex of his previous troubles.

During the first six months after his discharge from the hospital he was instructed to follow a diet of white bread, minced and mashed food, a diet which previously had proved completely ineffective in checking the diarrhea. The last three months he had been given normal food, even bread rich in cellulose. During the last weeks there had again been motions up to 3 times a day. As he was allowed to eat as much fruit as he chose his parents believed that the increase in stools was due to this fact. The aspect of the stools was still normal. During the period in question he had, for a couple of days, simultaneously with his brother, a common enteritis which took a regular course, and from which he was cured after 9 days. In this case too, the parents gave a history of a marked change in the psyche of their child; the boy had grown calmer, and seemed to be in a much better condition than prior to the treatment. There is, however, nothing remarkable about this development, if one considers the distress caused by the previously existing diarrhea. Even at school his teacher was impressed by the psychical change in the boy and stated »that he could not remember ever having witnessed such a striking change in a pupil».

The remaining 7 patients did not show any definite amelioration following the treatment. All of them had been

troubled with diarrhea of long duration prior to their admission to the hospital and their condition was unchanged a year after discharge. In 2 of these cases roentgen examination revealed positive findings (acidity was normal), and the determination of the chemical reactions of the stools showed only a slight katalase. One of these instances had been operated on for pylorusstenosis in infancy and presented roentgenographically, as mentioned before, a recessus in the duodenum. The rate of passage in the small intestine was accelerated; examination following barium enema, however, revealed normal conditions. In the roentgenogram of the other patient signs indicative of gastritis, and alterations referable to colitis were seen. Both these patients gave a history of disturbed bowel movement persisting for 9 and 6 years respectively. The alterations demonstrated roentgenographically, justify the assumption that there were organic alterations of the digestive tract, but it was rather doubtful whether the infection with Lamblia was actually the underlying cause of these.

In both cases stool tests had proved the absence of the protozoa, but the symptoms persisted nevertheless. Moreover, both patients gave evidence of certain neuropathic symptoms which, however might have had some relationship to the alterations demonstrated in the roentgenogram.

A third patient belonging to the group of 7 patients who proved resistant to treatment, also presented definite neuropathic symptoms.

In 2 of the remaining 4 cases, the laboratory findings disclosed anew the presence of Lambliainfection, but it could not be definitely demonstrated whether they were cases of fresh infection or of reccurrence. At the first control examination, 9 months after the patient's discharge from the hospital, the presence of Lamblia was not demonstrable. In one of these cases there was a very interesting history. The boy shared a bed with his sister, and tests of his sister's stools made on his admission to the hospital (he came to the services of the childrens department on account of a severe bronchopneumonia and had moreover been troubled with soft stools for some

time) demonstrated the presence of Lamblia. The other patient too had a sister who had previously given evidence of being Lamblia-infected. In her case, however, the affection had been asymptomatic before as well as after the treatment.

In a further patient of this group of 7 patients who had not shown any symptoms, and who were excluded from the evaluation of an eventually clinically recognizable Lamblia-infection, the presence of Lamblia was demostrated anew.

The results of the treatment show that in the case of the 12 patients who presented signs referable to an infection with Lamblia, there seems to have been a positive amelioration in 5 instances — in 3 of these, however, amelioration could not be definitely accepted, but in 2 cases one was entitled to consider it as good as definite. 7 patients did not show any definite amelioration after treatment. In 2 instances no follow-up was possible.

In the course of the treatmeat the stools of the Lamblia-infected were examined daily. In all cases the Lamblia disappeared after two or three days and this fact led us to believe in the absolute specificity of the drugs now employed, especially as all the cases treated were free from Lamblia at the control examination 3 to 6 months after treatment. 4 of these patients, however, at the check-up 6 to 12 months after discharge from the hospital, gave renewed evidence of the presence of Lamblia. 2 of these instances belonged to the group of patients who had not shown any symptoms neither before nor after the treatment, and who belonged to those whose disturbance of the bowel movement had proved completely resistant to treatment. Whether these 4 patients were cases of fresh infection or of recurrence, could not be definitely demonstrated, because, among other things, it was not possible to systematically investigate the conditions in which these patients were living. One was led to deduce, however, that they were cases of fresh infection — 2 of this group of 4 patients had brothers and sisters who gave evidence of the presence of Lamblia, but the possibility of another source of infection could not be ruled out.

troubled with diarrhea of long duration prior to their admission to the hospital and their condition was unchanged a year after discharge. In 2 of these cases roentgen examination revealed positive findings (acidity was normal), and the determination of the chemical reactions of the stools showed only a slight katalase. One of these instances had been operated on for pylorusstenosis in infancy and presented roentgenographically, as mentioned before, a recessus in the duodenum. The rate of passage in the small intestine was accelerated; examination following barium enema, however, revealed normal conditions. In the roentgenogram of the other patient signs indicative of gastritis, and alterations referable to colitis were seen. Both these patients gave a history of disturbed bowel movement persisting for 9 and 6 years respectively. The alterations demonstrated roentgenographically, justify the assumption that there were organic alterations of the digestive tract, but it was rather doubtful whether the infection with Lamblia was actually the underlying cause of these.

In both cases stool tests had proved the absence of the protozoa, but the symptoms persisted nevertheless. Moreover, both patients gave evidence of certain neuropathic symptoms which, however might have had some relationship to the alterations demonstrated in the roentgenogram.

A third patient belonging to the group of 7 patients who proved resistant to treatment, also presented definite neuropathic symptoms.

In 2 of the remaining 4 cases, the laboratory findings disclosed anew the presence of Lambliainfection, but it could not be definitely demonstrated whether they were cases of fresh infection or of reccurrence. At the first control examination, 9 months after the patient's discharge from the hospital, the presence of Lamblia was not demonstrable. In one of these cases there was a very interesting history. The boy shared a bed with his sister, and tests of his sister's stools made on his admission to the hospital (he came to the services of the childrens department on account of a severe bronchopneumonia and had moreover been troubled with soft stools for some

time) demonstrated the presence of Lamblia. The other patient too had a sister who had previously given evidence of being Lamblia-infected. In her case, however, the affection had been asymptomatic before as well as after the treatment.

In a further patient of this group of 7 patients who had not shown any symptoms, and who were excluded from the evaluation of an eventually clinically recognizable Lamblia-infection, the presence of Lamblia was demostrated anew.

The results of the treatment show that in the case of the 12 patients who presented signs referable to an infection with Lamblia, there seems to have been a positive amelioration in 5 instances — in 3 of these, however, amelioration could not be definitely accepted, but in 2 cases one was entitled to consider it as good as definite. 7 patients did not show any definite amelioration after treatment. In 2 instances no follow-up was possible.

In the course of the treatmeat the stools of the Lamblia-infected were examined daily. In all cases the Lamblia disappeared after two or three days and this fact led us to believe in the absolute specificity of the drugs now employed, especially as all the cases treated were free from Lamblia at the control examination 3 to 6 months after treatment. 4 of these patients, however, at the check-up 6 to 12 months after discharge from the hospital, gave renewed evidence of the presence of Lamblia. 2 of these instances belonged to the group of patients who had not shown any symptoms neither before nor after the treatment, and who belonged to those whose disturbance of the bowel movement had proved completely resistant to treatment. Whether these 4 patients were cases of fresh infection or of recurrence, could not be definitely demonstrated, because, among other things, it was not possible to systematically investigate the conditions in which these patients were living. One was led to deduce, however, that they were cases of fresh infection — 2 of this group of 4 patients had brothers and sisters who gave evidence of the presence of Lamblia, but the possibility of another source of infection could not be ruled out.

Conclusion.

The cases reported in this paper did not furnish definite evidence in support of the concept that there exists a clinically recognizable unity termed lambliasis. But in as many as 16 of 22 patients who had Lamblia in the stools, there were symptoms of a distressing diarrhea which had persistently troubled them for years. This index is remarkably high. The diarrhea was not characterized by any salient features, and it was also impossible, to demonstrate any other symptom characteristic of this infection,

Five of these 16 patients showed definite improvement following the specific treatment of the protozoa and 2 of them were definitely cured.

This figure in itself appears rather inconsiderable, but considering the frequency of the occurrence of Lamblia in Norway (8—10 per cent of the population harbor the flagellate), the above statements disclose that the group which justifies treatment is by no means small. Therefore all patients who manifest indefinite symptoms referable to the digestive tract, and especially those cases that present diarrhea of long duration, should be examined for the presence of Lamblia intestinalis.

In spite of the fact that in 4 of the 22 treated cases the presence of Lamblia was demonstrated anew 6 months after treatment, the drugs which were administered to check the disease, may be characterized as effective. In these 4 cases the protozoa had disappeared immediately after treatment and was demonstrable not until about 6 months after treatment. This recurrence was most likely due to a fresh infection. The drugs did not have any toxemic effect.

Summary.

The examination of 402 children ranging between the ages of 1 and 12 years revealed that there was presence of infection with Lamblia intestinalis in 31 of these — 7.7 per cent — a frequency of infection which is in full agreement

with the findings of a previous investigation carried out in Norway. On the basis of a careful comparative study of the laboratory and clinical findings, the authors have attempted to throw some light on the pathogenic character of the Lamblia.

22 of the 31 Lamblia-infected cases were subjected to a careful clinical examination. 13 of these had come to the hospital on account of symptoms of the alimentary tract. 16 of the 22 instances gave a history of *diarrhea*, which had proved resistant to routine treatment and which in some cases had been persisting for years (in 9 cases for more than 1 year and in 6 of these for more than 4 years). The routine clinical examination, the roentgen examination of the alimentary tract, examination of the stomach as well as stool tests and blood counts did not reveal anything specially characteristic with respect to these patients. The majority of the cases were treated with acranil, some of them with the malaria drug atebrine, and in the course of 2—3 days the Lamblia had completely disappeared from the stools and was not demonstrable at control examinations 4 to 6 months later. At a renewed control examination 6 to 12 months after treatment, 4 cases gave fresh evidence of the presence of Lamblia in their stools. Most likely a fresh infection had occurred in these cases.

The clinical findings and the results of the treatment furnished evidence that there was definite improvement in 5 of the 12 cases which manifested symptoms referable to an infection with Lamblia, and of these, 2 gave proofs of complete cure. In these five cases Lamblia-infection seemed to have been the definite underlying cause of the symptoms manifested.

Considering the relative frequency of the Lamblia-infection, it results from these findings that the group of infected individuals justifying treatment is by no means insignificative. Patients manifesting indefinite symptoms from the alimentary tract should be examined for the presence of Lamblia intestinalis, especially if they give a history of diarrhea of long duration.

The drugs administered in the course of this investigation appear to have a specific effect and did not prove toxic.

References.

1. Böe, Johs.: Acta Med. Scand. 1943: 113: 321. — 2. Böe, Johs.: Skr. utg. av det Norske Videnskapsakademi i Oslo, I. mat. Naturvid. Klasse, 1940, 5. — 3. Böe, Johs.: Nordisk Medicin 1942, 14, 1495. — 4. Lyon & Swalm: Am. J. med. Sci. 1925, 170, 348. — 5. Heubner, D. L.: Zschr. klin. Med. 1931, 115, 293. — 6. Wezler, K.: Arch. f. Verdauungskr., 1927, 40: 18 u. 197. — 7. Reed & Smithies: J. Am. Med. Ass. 1934, 103, 1224. J. Am. Med. Ass. 1930, 994, 1006. — 8. Manson-Bahr, P.: The Dysentric Disorders. London 1939. — 9. Ehrström, R.: Nord. Lærebok i Intern Medicin, Kjøbenhavn 1939, I. — 10. Boek, W. C.: Arch. Int. Med. 1927, 39, 134. — 11. Koefoid & Swezy: in Nelson Loose-Leaf Medicin, New York 1932, V. 365. — 12. Müller, E.: Nord. Med. Arkiv, 1889, 21, 1. — 13. Grüneis & Pigersdorfer: Wien. klin. W.schr., 44, 991. — 14. Garin, Ch.: Presse Medicale, 1938, 82. 1505. — 15. Moro P. de: Act. med. Scand., 1939; 99, 18. — 16. Véghelyi, P.: Am. Journ. D. of Child., 1938, 56, 1231. — 17. Friedrich, L. v.: Klin. W.schr. 1938, 17, 605. — 18. Porges, O.: Med. Klin. 1938, Rf., 580. — 19. Culbertson, James, I.: J. Lab. & Clin. Med. 1941. 26, 1465. — 20. Grott, J. W.: Münch. Med. W.-schr. 1939, 10, 373.

AUS DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK IN HELSINKI; VORSTAND: PROF. A. YLPPÖ.

Über den Gewebsstoffwechsel der Frühgeborenen.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

HEIKKI HILTUNEN.

Wie bekannt ist der Grundstoffwechsel der Frühgeborenen langsamer als der Ausgetragenen. Auch ist der Sauerstoffverbrauch im Gewebe von frühgeborenen Meerschweinchen in vitro nach der in Pflüger's Archiv 1938 veröffentlichten Untersuchung von O. Busse kleiner als der Sauerstoffverbrauch im Gewebe von ausgetragenen Meerschweinchenjungen. Er wurde auch mit dem Gewicht der Frühgeborenen geringer.

Viele Tatsachen, u. a. die von Räihä (Acta Pædiatrica 28, 490) durchgeführten Brenztraubensäurebestimmungen weisen auf einen eventuellen Unterschied zwischen der Fermentchemie bei Frühgeborenen und Ausgetragenen hin.

Ich führte mit der Warburg-Apparatur Versuche über den Stoffwechsel von frühgeborenen Meerschweinchen durch, wobei ich mit der obigen Arbeit von Busse übereinstimmende Werte erhielt. Durch Zusatz von Methylenblau zur Suspensionsflüssigkeit konnte der Sauerstoffverbrauch gesteigert werden. Dies geschah auch bei ausgetragenen Meerschweinchenjungen, und in noch grösserem Masse. Bei den Frühgeborenen wurde der Sauerstoffverbrauch auch durch stärker alkalische Suspensionsflüssigkeit (bis zu pH 7.8) erhöht.

Natrium Arsenit und Uretan verursachten sowohl bei den Frühgeborenen als auch bei den Ausgetragenen eine Verringerung des Sauerstoffverbrauchs in vitro. Natriumzyanid dagegen verringerte den Sauerstoffverbrauch im Gewebe von Frühgeborenen nicht so viel wie bei den Ausgetragenen.

Spektroskopisch ist festgestellt worden, dass im embryonalen Gewebe Cytochrom fehlt, oder dass es nur in äusserst geringen Mengen vorhanden ist. Auch die analytisch festgestellte Eisenarmut des Embryogewebes weist auf einen möglichen Mangel des eisenhaltigen Cytochroms hin.

Ich stellte deshalb aus frischer »Alko» Bäckerhefe nach dem von KEILIN und HILL in Proc. Roy. Soc. B (106, 418) veröffentlichten Verfahren einen Cytochrom C enthaltenden Extrakt her.

Dieser verursachte im Gewebe von frühgeborenen Meerschweinchen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, wobei derselbe dem Sauerstoffverbrauch im Gewebe von Ausgetragenen im grossen und ganzen entsprach. Im Gewebe von Ausgetragenen geschah bei Zugabe von Cytochrom C keine entsprechende Steigerung des Sauerstoffverbrauchs.

Mein Material ist allerdings noch gering, da aber meine Arbeit infolge der Kriege schon dreimal unterbrochen worden ist, habe ich schon jetzt diese Feststellungen veröffentlichen wollen. Es ist meine Absicht, die Untersuchungen sobald wie möglich weiterzuführen.

ebrc

JUN 5 1947

EDICAL LIBRARY

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KØBENHAVN, S. MONRAD, KOBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXXI. Fasc. 2

31: XII. 1943

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag

UPPSALA 1943

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

23 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

ACTA PÆDIATRICA

Carl August Looft †.

Le Docteur Carl August Looft est mort le 10 avril 1943, âgé de 80 ans. Il était né le 9 février 1863. Il fut reçu au baccalauréat en 1882, avec la mention « Très Bien », et, l'année suivante, il passait son « examen philosophicum », avec la même mention. En 1889, il passa ses examens de médecine.

En mars 1897, il fut fait docteur en médecine avec une thèse intitulée « *Etudes cliniques et étiologiques concernant certaines anomalies dans le développement psychique de l'enfant* ».

Dès avril 1890, il avait été nommé chef de service à l'hôpital de Lungegård, à Bergen, et à l'hôpital de Saint Jörgen. Il remplit ces fonctions pendant trois ans. En même temps, il était prosecteur à l'hôpital municipal de Bergen, ainsi qu'à l'asile communal. Il dirigeait aussi le Laboratoire d'anatomie et de bactériologie à l'hôpital de Lungegård.

Ces occupations diverses lui donnèrent une base solide pour ses recherches scientifiques futures et l'attachèrent pour toujours à la ville de Bergen, où il eut de nombreuses occasions de satisfaire sa vocation de chercheur.

Dès ses débuts, ce furent les maladies de l'enfance, et tout particulièrement la psychologie et les maladies psychiques de l'enfance, qui accaparèrent l'intéret du Dr. Looft. De plus, maints séjours d'études à l'étranger lui permirent de se consacrer à ses disciplines avec la profondeur qui le caractérisait en tout. C'était là, en vérité, un terrain qui alors était peu en honneur, voire même négligé en Norvège; mais l'activité du Dr. Looft ne tarda pas à donner à ces questions leur place véritable.

En outre, dès les premiers temps de son activité médicale à l'hôpital de Bergen, il s'était consacré avec passion à l'étude de la lèpre, en pratiquant avec le Dr. Armauer Hansen une collaboration qui se révéla fructueuse.

En partie en collaboration avec lui, en partie seul, le Dr. Looft a publié plusieurs travaux concernant l'étiologie, la clinique et l'anatomie pathologique de la lèpre. Le plus connu de ces travaux est sans doute celui où il rend compte de sa découverte des bacilles de la lèpre dans les taches qui caractérisent la forme maculo-anesthésique de la lèpre; cette découverte eut une portée d'autant plus grande qu'on avait auparavant beaucoup discuté sur l'origine et sur la nature de ces taches.

La base des travaux ultérieurs du Dr. Looft durant maintes années et même, à vrai dire, jusqu'à son dernier jour de travail, a été sa thèse doctorale sur les anomalies psychiques dans le développement des enfants. En effet, dans son activité de médecin des écoles et de médecin dans une école d'arriérés, et aussi en tant que médecin de l'asile de Rosenberg et expert psychiatrique, il fut amené à consacrer une grande partie de son temps à des études dans les domaines de la psychologie et de la psychiatrie.

C'est un travail qui datait de 1913 sur les tests d'intelligence appliqués à des écoliers normaux et à des enfants

d'établissements pour arriérés, et qui était fondé sur la méthode BINET—SIMON, c'est ce travail qui lui servit de point de départ pour une série de recherches systématiques qui visaient à démontrer la portée d'un grand nombre d'états pathologiques de la première enfance dans le développement ultérieur de l'intelligence des enfants.

Son premier travail dans ce domaine étudie l'importance des convulsions dans la première enfance pour le développement intellectuel ultérieur de l'enfant. En corrélation avec ce travail, il a cherché par la suite durant de nombreuses années à montrer l'importance que peut avoir le rachitisme, les suites possibles d'une naissance avant terme, et aussi l'importance de la saison où est né l'enfant dans le développement intellectuel futur.

C'est ce grand travail poursuivi méthodiquement qui nous a permis de comprendre l'importance exceptionnelle que des facteurs, tels qu'une naissance normale, une alimentation entièrement physiologique et une bonne hygiène dans les premières années de la vie de l'enfant, peuvent avoir dans tout le développement intellectuel ultérieur. Ces travaux scientifiques du Dr. LOOFT nous ont fourni, on le voit, de précieuses directives pour notre travail pratique en vue des soins à donner aux enfants du point de vue social.

Le Dr. LOOFT avait une très nombreuse clientèle d'enfants malades dans toute la Norvège occidentale; cela lui a permis d'apporter aussi dans beaucoup d'autres domaines de la pédiatrie des contributions importantes. Ses travaux sur ces questions sont empreints d'un sens aigu de l'observation et d'un grand discernement.

Dans le domaine de la neurologie, il a contribué également à enrichir nos connaissances par de nombreux travaux sur l'encéphalite épidémique et la poliomyélite et sur des anomalies congénitales du système nerveux central caractéristiques de l'enfance.

Pour conclure en apportant un témoignage éloquent de l'intérêt que portait le Dr. LOOFT à sa spécialité et de sa joie inlassable au travail, je veux mentionner que, encore en 1940,

dans un travail considérable sur les enfants et les jeunes gens criminels, il a rassemblé l'ensemble de son expérience cinquantenaire de l'enfance et de la jeunesse. Je veux mentionner aussi qu'en 1942, un an avant sa mort, il a publié un travail intitulé: « *Psychopathie et criminalité* ». Par là, il a réalisé son voeu de pouvoir vivre assez longtemps pour accomplir ces deux tâches qui resteront comme un monument d'une vie longue et active consacrée à la science médicale norvégienne.

Par sa production scientifique si vaste, le Dr. Looft a été avant tout l'un de ceux qui ont édifié la science pédiatrique norvégienne et il a contribué beaucoup à la faire connaître également en dehors des frontières de la Norvège.

En reconnaissance de ces mérites, il fut nommé membre de l'*Association Internationale de Pédiatrie* de Paris et du *Bureau Permanent de l'Union Internationale pour la protection de l'enfance du premier âge* de Bruxelles et, en 1935, il fut créé docteur *honoris causa* de l'Université d'Upsal. Il a été, pendant de nombreuses années, membre du Conseil d'Administration de l'*Association Nordique de Pédiatrie* et, dans nos Congrès, il fut toujours l'une des figures centrales. Par son esprit vivant, par son bon sens et par son bon cœur, il a su se créer de nombreux amis qui regrettent aujourd'hui profondément sa perte.

Theodor Frölich.

FROM THE MEDICAL OUT-PATIENT CLINIC (PROFESSOR EGGERT MOLLER, M. D.) AND THE OBSTETRIC DEPARTMENT A (PROFESSOR ERIK RYDBERG, M. D.) OF THE RIGSHOSPITAL, COPENHAGEN.

The Metabolism of Bile Pigments in Infants, with Special Regard to Icterus Neonatorum.

By

E. HJALMAR LARSEN and TORBEN K. WITH.[1]

It has long been known that the metabolism of the bile pigments in newborns and infants is in some degree different from the metabolism of these pigments in adults and older children. The problems of this metabolism are intimately related to the problem of the genesis of icterus neonatorum — which in spite of numerous researches is not yet definitely solved. The investigations on these subjects available in the literature are either old (e. g., YLPPÖ, 1913) or — for the more recent ones — performed with a more or less unreliable analytical technique, and we have therefore found it desirable to perform quantitative investigations of the bile pigment metabolism in newborns and infants with the more reliable analytical procedures now available.

1. Brief Review of Previous Investigations.

a. Serum Bilirubin.

It is generally acknowledged that the serum bilirubin concentration in the first days of life lies at a higher level than later; consequently some children develop visible jaundice

[1] The studies here presented were carried out with the aid of a grant from *P. Carl Petersens Fund.*

while in the others the bilirubinemia is so slight that no jaundice is visible. The proportion of newborns developing jaundice seems to vary rather considerably. Thus, HIRSCH (1913) found about 80 % icteric children, DAVIDSON *et al.* (1941) ca. 50 % and WAUGH *et al.* (1940) only ca. 30 %.

Already in the *cord blood* the bilirubin concentration is elevated; most authors find values between 1 and 2 mg. per 100 ml. in the majority of cases, but lower values as well as higher (over 4 mg. per 100 ml.) are also found in some cases (DAVIDSON *et al.*). Several authors have found correlation between the serum bilirubin concentration of the umbilical cord blood and the degree of jaundice later. According to the valuable systematic investigations by DAVIDSON *et al.*, in which the correlation is dealt with statistically, it seems certain that a well pronounced positive correlation exists between high bilirubin values in the cord blood and the degree of jaundice.

In the first days after birth the serum bilirubin shows a considerable increase both in icteric and non-icteric children; only very few exceptions from this rule are found. Thus, for instance, HEINIÖ (1933) described a case with decreasing values. The rising serum bilirubin reaches a maximum on the 1'—7' day (most often the 2'—4'), and then it decreases. As a rule the peak value is reached earlier in the non-icteric children and cases with slight jaundice, later in the more pronounced. The duration of the jaundice is intimately correlated with its intensity (cf. *e. g.*, DAVIDSON *et al.*); only pronounced cases of icterus neonatorum have a duration over one week, but the serum bilirubin level is still elevated some time after the jaundice has subsided. After 2—4 weeks the serum bilirubin reaches constant values (about the level 0.5 mg. per 100 ml.), but in some cases of severe jaundice 2 months may go before this level is reached (DAVIDSON *et al.*).

The relative frequency of the various degrees of jaundice seems to follow the rule that mild and moderate cases are by far the most frequent; DAVIDSON *et al.* found only severe icterus in about 10 per cent of the jaundiced infants. Extremely high values of the serum bilirubin were found in a few cases, but the numerical influence of these values on the mean value of the serum bilirubin in a greater series of newborns is nevertheless considerable, and, consequently, the mean value is unserviceable

as an expression for the general level of the serum bilirubin in a series; one has to use medians (cf. DAVIDSON *et al.*).

While there is general agreement between the various authors concerning the above-mentioned circumstances (for further information see the valuable paper by DAVIDSON *et al.*, 1941), there is considerable divergence concerning the absolute values of the serum bilirubin — a fact to be expected in view of the different analytical methods used. Most of the prevailing methods give considerably too low values (cf. WITH, 1942; 1943); only the methods of JENDRASSIK & CLEGHORN (1937) and JENDRASSIK & GRÓF (1938) and the micro-modification of the last method (WITH, 1942; 1943) give fully reliable results, as in these methods every form of protein precipitation is avoided. An American method (MALLOY & EVELYN, 1937) which also avoids protein precipitation seems to give too small values (WITH, 1943).

VAHLQUIST (1941) determined the serum bilirubin concentration in venous blood from foetuses, newborn and older infants (JENDRASSIK & CLEGHORN's method). His results are seen in Table 1.

In normal adults HUHTALA (1937) found 0.22—1.00 mg. per 100 ml., VAHLQUIST 0.34—1.61 with the same method, and

Table 1 (after VAHLQUIST).

The Serum Bilirubin of Newborn and Older Infants.

Number of Cases	Age	Serum Bilirubin (mg. per 100 ml.)
14	Foetuses (4'—10' month)	0.95 — 2.31
28	Newborn (umbilical cord blood)	1.75 ± 0.11
22	1 day	5.97 ± 0.63
18	6 days	7.69 ± 1.14
18	14 days	4.23 ± 0.85
12	1—6 months	0.62
36	½—2½ years	0.37

WITH (1942) found 0.10—2.00 with JENDRASSIK & GRÓF's Method.

With the exception of the investigation reported by VAHLQUIST, no determinations on newborns with reliable methods are available; and as VAHLQUIST's determinations were performed only once on each infant, serial determinations with reliable methods seem desirable.

The *threshold value* of the serum bilirubin for the appearance of jaundice is discussed by DAVIDSON *et al.* (1941) and WAUGH *et al.* (1940). The first-mentioned authors used a micromodification of ERNST & FÖRSTER's acetone-method, which because of the protein precipitation must be considered giving too low values; they found the threshold value of about 5 mg. per 100 ml. There was a considerable dispersion, however, as in some cases jaundice appeared already at values of 2 mg. per 100 ml., and in others with 10—12 mg. per 100 ml. there was no visible jaundice; with 5 mg. per 100 ml, about 50 per cent showed jaundice. Also WAUGH *et al.* (1940), using MALLOY & EVELYN's method, found a threshold of about 5 mg. per 100 ml.

While the correlation between the degree of jaundice and the level of the serum bilirubin by no means is very pronounced in all cases taken under one, there is almost absolute correlation between these factors in the individual cases. This interesting fact was demonstrated by DAVIDSON *et al.* who daily determined the serum bilirubin and daily observed the degree of jaundice in a fairly great number of cases (estimation of the color of the skin under vitropression, expressed in three degrees). Further, they found an absolute time-relation between the degree of jaundice and the serum bilirubin, *i. e.*, there was no interval between the changes in the serum bilirubin concentration and in the jaundice; all variations occurred simultaneously. This observation is of special interest, as it confirms BENNHOLD's (*1932*) *hypothesis*, that jaundice is determined only by the bilirubin content of the blood plasma and not — as earlier commonly assumed — by the bilirubin content of the lymph and the tissues themselves.

b. Urine Bilirubin and Urobilin.

In various text-books it is stated that in the urine of the newborn most of the bilirubin is absorbed by the urinary sediment (as the so-called »masses jaunes») and only a little in solution. In icteric newborns YLPPÖ (1913), using spectrophotometric measuring of the yellow color of the bilirubin, found a 24-hour output of bilirubin amounting to 0.10 mg; both »masses jaunes» and dissolved bilirubin were included in his determinations. Ross *et al.* (1937) used the diazo method (GODFRIED's technique) and found extremely small amounts of bilirubin (0.008 mg. per 100 ml.) in the urine of icteric newborns and no bilirubin in the urine of non-icteric. Both the amounts of bilirubin found by YLPPÖ and, especially, those found by Ross *et al.* are so small that in our experience their demonstration is to be looked upon as rather uncertain. The only warrantable conclusion seems to be, that if bilirubin is excreted in the urine in newborns it must be in extremely small amounts.

Urobilin was demonstrated in the urine of newborns by GOLDSCHMIDT-SCHULHOFF & ADLER (1924) and by Ross *et al.* (1937), who used JOSEPH's Method in ADLER's modification; the method is based on fluorescence and thus liable to give rise to conciderable errors due to lack of specificity (cf. WATSON, 1936). YLPPÖ seems not to have determined the urine-urobilin, but as he found no urobilin in the feces, it is justifiable from his work to draw the conclusion that the urine of the newborn is free from urobilin.

So, the somewhat conflicting findings show the need for new investigations on the excretion of bile pigments with the urine in newborns.

c. Bile Pigments in the Feces.

It is generally acknowledged that the feces of newborns contain bilirubin — in contrast to the stools of children and adults. Concerning the amounts of bilirubin present, however, the opinions differ considerably. YLPPÖ who examined 13 new-

borns found — by drying the feces, extracting with ether and chloroform, and spectrographic determination of the bilirubin by its yellow color — a total excretion of bilirubin plus biliverdin of 120—160 mg. for the first 14 days of life; he further found the average amount of these pigments present in the total mass of meconium to be 32.9 mg. in full term and only 3.9 mg. in premature infants; but only two cases of the latter category were examined. The excretion of icteric and non-icteric newborns showed no significant difference. As the analytical method employed cannot be regarded as fully specific and must be considered liable to give rise to a loss of bilirubin due to oxidation, his results are not to be looked upon as sufficiently reliable.

Using a somewhat primitive modification of the diazo method, MEYER & ADLER (1924) found so great amounts as 300—5 000 mg. bilirubin in the 24-hour feces.

ROSS *et al.* (1937) used HOOPER & WHIPPLE's method, based on oxidation of the bilirubin with nitric acid and measuring of the blue color of the oxidation products — a method which must be regarded as far inferior to the diazo method regarding specificity (cf. JENDRASSIK & GRÓF, 1938, a). In 14 newborns with icterus they found 24—34 mg. bilirubin in the 24-hour feces, and in 21 without icterus the corresponding values were 11—48 mg. for the first 7 days of life. The average values for each day are given and show figures 1.5—2 times as high for the non-icteric as for the icteric. Further they show a considerable decrease during the first week of life — from 30—50 to 10—20 mg. per 24 hours.

Regarding urobilin, YLPPÖ was not able to demonstrate its presence by means of SCHMIDT's sublimate reaction, while GOLDSCHMIDT-SCHULHOFF & ADLER and ROSS *et al.* thought they could demonstrate its presence with methods based on fluorescence already in the stool from the first days of life. The former authors found values varying between 2 and 70 mg. per 24 hours, while the latter found 22—40 mg. in icteric and 33—70 mg. in non-icteric and a pronounced rise from the first to the seventh day.

d. Theories concerning the Genesis of Icterus Neonatorum.

The cause of icterus neonatorum has always been the subject of considerable discussion. In the earlier literature various mechanical causes were imagined (cf. KEHRER, 1871; EPSTEIN, 1880; QUINCKE, 1885) until anatomical and histological evidence failed to give any support to this theory. Also an infectious genesis has been suggested (QUISLING, 1894). The modern theories are: the hemolytic, and the hepatic dysfunction. Further, some authors think that the placenta may play some role in the genesis.

The hemolytic theory was first advanced by HOFFMEYER (1882) who was of the opinion, that abnormally high blood destruction and the following increased bilirubin production was the cause of icterus neonatorum. ZIEGELROTH (1926) elaborated this theory further; he assumed the existence of an intrauterine state of hypoxemia which gave rise to a compensatory polycytemia, which at birth — with the commencing lung ventilation — was presumed to subside and thus bring about a considerable destruction of erythrocytes. This theory was widely acknowledged, but recent critical investigations on large materials with reliable hematological technique have clearly shown that hemolysis at any rate cannot be the only cause of icterus neonatorum (VAHLQUIST, 1940; WAUGH *et al.*, 1940; DAVIDSON *et al.*, 1941). Thus VAHLQUIST showed that there really is no polycytemia in the newborn but only a macrocytemia and increased hemoglobin content of the blood; further, by means of serum iron determinations he showed that there could not be any significant increase in blood destruction during the first week of life. A further argument against the hemolytic theory is the fact — already pointed out by YLPPÖ and decisively demonstrated by DAVIDSON *et al.* — that the degree of icterus which later is to develop is closely correlated to the bilirubin content of the coord blood, *i. e.*, that the intensity of the jaundice can be forecasted already before any hemolysis has taken place.

The hepatic dysfunction theory was originally put forward by YLPPÖ (1913) as a result of his quantitative determinations of bile pigments in blood, urine and feces mentioned above. On the basis of his observation of considerably smaller excretion of bilirubin in premature than in full term infants he

assumed, that the capacity of the fetal liver for excretion of bilirubin was inferior to that of the liver in extra-uterine life, and that the transition of the liver from the fetal to the extra-uterine functional state showed considerable individual variation, giving rise to jaundice in the cases with relatively long persistence of the fetal state and latent hyperbilirubinemia in the others. So, he regarded icterus neonatorum as a state of physiological hepatic dysfunction. This theory has won many supporters, especially after it has been shown that the hemolytic theory is insufficient as an explanation; but direct evidence in support of the hepatic theory is still lacking.

Some authors have thought that the placenta may play a part in the genesis of icterus neonatorum; their trend of reasoning seems to be, that the placenta in fetal life performs several of the functions which later are carried out by the liver, and that disturbance in the relation between the placenta and the fetal liver may play some role. The theory seems not very clear, however, and to us it appears merely to be a further elaboration of the liver theory. The authors working with this theory seem to think that bilirubin somehow may pass through the placenta, although they do not assume this passage to take place by simple diffusion. In this connection it may be mentioned that we have observed a mother with hepatitis who at the time of delivery showed a serum bilirubin of 4.41 mg. per 100 ml. while the concentration in the cord blood was only 1.03 mg. per 100 ml. The authors supporting this theory are SCHICK (1921), WAGNER (1921), WILLIAMSON (1923) and GOTTLIEB & KEARNS (1931). The main facts on which the hypothesis is based are positive correlation between the degree of icterus and the degeneration found on histological examination of the placenta, and between the icterus and the iron content of the placenta.

At present we are just as uncertain as ever concerning the question of the origin of icterus neonatorum. It has been shown that hemolysis cannot be the principal cause. On the other hand, several recent investigators hold that hemolysis may play some part in the etiology (WAUGH *et al.*, DAVIDSON *et al.*). For the time being the hepatic theory is the most convincing, but it almost entirely lacks direct clinical or experimental support. Perhaps also the placental theory in the

future can be worked out in a more precise form than at present and help us to understand some details.

2. Own Material and Technique.

In 90 newborns the serum bilirubin was determined; in 50 of the cases more than one determination was carried out, and in 35 serial determinations — most often daily, and every day at 13 o'clock — were performed during the first 10 days of life. In 25 of the 35 cases with serial determinations were carried out together daily determinations of bilirubin — and in several instances of urobilin too — in the meconium and stools. Further, 20 newborns, most of them icteric, were examined for bilirubin and uribilin in the urine. Finally, the feces of 30 infants between 2 weeks and 12 months old were examined for urobilin and in most cases also for bilirubin.

The *measuring of the serum bilirubin* was carried out with employment of WITH's (1942; 1943) micro-modification of JENDRASSIK & GRÓF's method. This method is based on the diazo reaction, which is carried out without precipitation of the serum proteins and read in the PULFRICH photometer. The *direct bilirubin* was also determined in 50 of the cases (in 20 as serial determinations) by employment of the method suggested by WITH (1943) — with the slight alteration that distilled water was used in stead of the $^3/_4$-saturated acetate solution. This modification of the original method of WITH is necessary, as also the acetate shows some catalytic influence upon the diazo reaction, and consequently its addition would give too high values for the direct reaction. The addition of alkali was always performed 30 seconds after the beginning of the reaction. The readings therefore correspond to the ordinary direct V. D. BERGH technique — reading after about 30 seconds. This technique for the measurement of the direct reaction allows of quantitative measuring with the same degree of accuracy as for the total bilirubin. All the determinations were carried out on cutaneous blood from the heel.

The *feces* were collected as quantatively as possible simply by scraping them off the diapers. We might have obtained the fecal masses somewhat more quantitatively, it is true, by placing some sort of water-proof membrane between the buttocks of the infant and the diaper, but no such measure was taken for fear of causing irritation of the skin. The feces were weighed and then analysed after the methods of WITH (1942). For the determination of *bilirubin*, $^1/_2$ g. of feces was used, and the extraction with al-

cohol was carried out at the same time as the process of the diazo reaction by grinding in a mortar; after several extractions in the mortar, the pooled extracts were assayed in the PULFRICH photometer. For the determinations of *urobilinogen* (*i. e.*, urobilin + urobilinogen) 2 g. of feces were used — and hence it was not possible to determine both bilirubin and urobilin on all the fecal specimens, some of them being below 2 g. After suspension of the feces in water and reduction of the urobilin to urobilinogen with ferrous hydroxyde and extraction with ether, they were treated with a modified EHRLICH's benzaldehyde reagent; and the resulting red color was read by means of the PULFRICH photometer.

The *urine* was analysed for bilirubin and urobilin with WITH's methods, which are based on the same principles as the above mentioned methods for the analysis of feces.

3. Writer's Investigations on the Serum Bilirubin.

A total of about 300 determinations of the serum bilirubin on 90 newborns were carried out, the greater majority within the first 10 days of life. Some of the determinations were made on infants selected because of unusually pronounced icterus, for which our material contains more high values then could be expected in a material picked out at random.

Values *between 1 and 50 mg. per 100 ml.* were found; 17 of the determinations showed values above 15 mg. per 100 ml. The highest values were found in the period of the 3′—7′ days. The *cord blood* was analysed only in 14 cases; it showed values between 0.5 and 3.0 mg. per 100 ml.

Our *serial determinations* of the serum bilirubin are illustrated by *Diagram 1* — showing serial determinations on 10 infants as well as 3 additional cases with only a few analyses in each — and by *Diagram 4*, which shows 25 cases in which the feces were analysed as well as the serum. All these 35 infants were chosen entirely at random among the newborns in the Laying-in Department. Presumably, then, this part of our material represents the true distribution of the various degrees of icterus neonatorum in this country.

The curves illustrating the variation of the serum bilirubin from day to day show pronounced individual differences; most

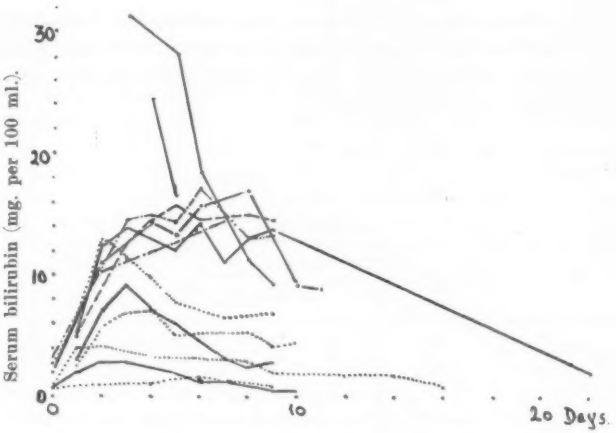


Diagram 1. Variation of the serum bilirubin (13 cases).

of them rise abruptly in the 3 first days and then they fall off either at once or, after some days, gradually. The peak of the curves is found between the 2' and 8' day, most often between the 3' and 5'. These findings are in good agreement with the results of DAVIDSON *et al.*

The maximum values exceeded 10 mg. per 100 ml. in 15 out of 35 cases, and only 6 cases showed constantly values under 5 mg. per 100 ml. Our few determinations of the bilirubin content of the cord blood do not show any definite correlation to the subsequent values of serum bilirubin. In this respect, however, our material is too small to allow of any definite conclusions. The few observations of the serum bilirubin after the 10' day of life that we had the opportunity to carry out suggest a gradual reduction in the serum bilirubin, reaching values under 1 mg. per 100 ml. at about 1 month after birth even in cases of severe jaundice — a finding in good agreement with DAVIDSON *et al.*'s observations.

The *variation of the serum bilirubin within 24-hour periods* was investigated in 8 newborns with varying degrees of jaundice. Some of the blood samples were taken soon after a meal, others

as long after one meal and as long before the following as possible. The results are presented in *Diagram 2*, which shows considerable variations in two of the eight cases, and only insignificant ones in the others.

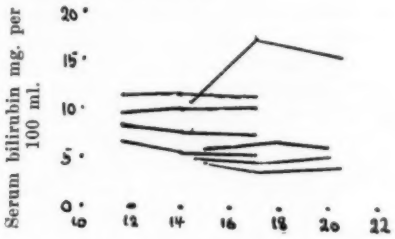


Diagram 2. Variation of the serum bilirubin from hour to hour.

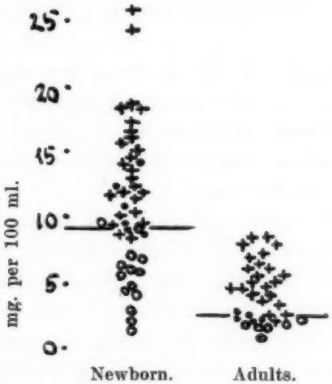


Diagram 3. Serum bilirubin and clinical jaundice.

The *direct diazo reaction* was measured quantitatively by the method mentioned above in 50 cases, 20 of them with serial determinations. After the commonly accepted view the qualitative direct reaction with the V. D. BERGH technique is negative in icterus of hemolytic origin, positive in obstructive jaundice and varying in other forms of jaundice (cf. MCNEE, 1924). By quantitative measurements of the direct reaction we found values for the direct diazo reaction corresponding to 20—30 % of the total serum bilirubin in the case of hemolytic jaundice, while obstruc-

tive jaundice showed values of 40—90 %, and parenchymatous jaundice (hepatitis) 30—60 %. (WITH (c), 1943, in press.). Over 90 % of our determinations of the direct reaction in newborns showed values between 50 and 80 % of the total serum bilirubin, a few cases showed 30—50 %, and a case of icterus gravis neonatorum only 20 %. Apart from some tendency to lower percental values for the direct reaction in cases with relatively low values of serum bilirubin, the direct reaction showed no relation to the clinical course of the jaundice. In the same infant the percental values for the direct reaction showed relatively great variations from day to day but exceptionally. As a rule the variations did not exceed $\pm$ 10 %.

Our findings concerning the direct reaction thus are in conflict with those reported by WAUGH *et al.* (1940), who, using the method of MALLOY & EVELYN, found a practically constant direct reaction (corresponding to about 0.5 mg. per 100 ml.) in all cases regardless of the degree of jaundice. We are not able to explain this divergence of results. But it has to be kept in mind that in MALLOY & EVELYN's method the serum is diluted ten times which inevitably causes some uncertainty.

A case of *icterus gravis neonatorum* was observed and is to be dealt with separately. We emphasize at once that the term icterus gravis may be somewhat misleading, as the degree of jaundice present is not the factor determining if a case of severe jaundice in a newborn is »gravis» or not. As seen from our results, several of the cases of simple icterus neonatorum showed higher values for the serum bilirubin than did this case of icterus gravis. The decisive clinical features for the diagnosis icterus gravis are the hematological findings (pronounced anemia, erythroblastosis).

Case History (Record No. 11, 1942, Pediatric Dept. of the Rigshospital)[1]. Female infant, born by natural delivery. At the age of 8 days admitted to the hospital for jaundice and anemia, at which time the blood examination showed a hemoglobin percentage of 42 (HALDANE), red blood count 3.23 millions, with 7 % erythroblasts in the differential count. Blood transfusion of 35 ml. in the sinus was given. At the discharge, two months

[1] For the permission to publish this case we are indebted to Professor C. E. BLOCH, M. D., Pediatric Department of the Rigshospital.

later, the Hb% was 89. The results of the bilirubin analyses are given in *Table 2*.

The relatively low threshold for the renal excretion of bilirubin is conspicuous (cf. below). The low per cent of the direct reaction is suggestive of a hemolytic origin of at least a part of the jaundice.

Table 2.

Serum and Urine Bilirubin in a Case of Icterus Gravis.

Age (days)	Serum bilirubin (mg. per 100 ml.)	Direct reaction (per cent of total serum bilirubin).	Urine bilirubin (mg. per 100 ml.)
9	14.7	30	0.30
13	8.7	—	0.30
16	8.3	20	0.20
30	1.4	—	0.00

It is commonly assumed that more pronounced degrees of jaundice in the newborn are accompanied by apathy and decreased appetite; but these symptoms were noticed only in one of our cases with pronounced jaundice, and several infants with a high serum bilirubin (reaching above 20 mg. per 100 ml.) were found to have an excellent appetite and gain in weight. It seems reasonable to assume that even pronounced hyperbilirubinemia cannot have any particularly weakening effect upon the organism of the newborn.

The birth-weight showed no correlation to the degree of jaundice as measured by the maximal value of the serum bilirubin; in our material a weight above 3300 g. was not accompanied by lower degrees of jaundice than were weights below this figure. Our material includes three prematures weighing below 2000 g.; one of them (1400 g.) showed a low bilirubin level, the two others (1600 and 1800 g.) medium levels. Still, these few observations are not sufficient to shake the general clinical rule that premature infants develop jaundice more often and to a more pronounced degree than do full term children.

4. The Serum Bilirubin Threshold Value for Visible Jaundice.

Our observations on the serum bilirubin concentration at which jaundice becomes visible are presented in *Diagram 3.*, showing determinations on 45 newborns and 35 adults seen in relation to the clinical estimation of the degree of jaundice (always carried out by ourselves). Unquestionable jaundice is marked +, questionable jaundice • and unquestionable absence of jaundice o. In the newborns the great majority of icteric cases shows serum bilirubin level above 9 mg. per 100 ml., and only a few a little below this value. Of the non-icteric cases only two show values at or above 9 mg. per 100 ml., while several cases with questionable icterus lie above this limit; a single observation reaching 14 mg. per 100 ml. Although we find some individual variation of the threshold value it cannot be compared to the great variation found by DAVIDSON *et al.* (cf. above). Moreover, our threshold is higher than the one found by these authors and by WAUGH *et al.* (5 mg. per 100 ml.). This divergency of the results is probably due to the analytical technique used by these authors (cf. above). For the adults the threshold is considerably lower, only about 2.5 mg. per 100 ml. — and this value is yet rather high, as several icteric or questionable cases showed values below, while no non-icteric cases showed values above this limit. *The threshold value thus is 3 to 4 times as high in newborns as in adults*, a fact which, as far as we know, has not clearly been pointed out previously.

Our values for the threshold in newborn are higher than those found previously (DAVIDSON *et al.*, WAUGH *et al.*), owing to differences in the analytical methods, but that newborn showed high thresholds (5 mg. per 100 ml.) was known. Also the lower values for the threshold of adults are mentioned in the literature, *e. g.*, by V. D. BERGH (1918), who found the threshold of 2 mg. per 100 ml., and by MEULENGRACHT (1920), who found icterus index values of 10—15 corresponding to the threshold. As WITH (a, 1942, Diagram) found these values for the icterus index corresponding to serum bilirubin concentrations of 1—2 mg. per 100 ml. (determinations with JENDRASSIK & GRÓF's method), the findings of

MEULENGRACHT point to an even lower threshold in adults than the one found by us. Our observations are therefore in agreement with earlier ones. The curious fact that attention was not earlier drawn to the great difference in threshold between newborns and adults may perhaps find its explanation in the circumstance that the same investigators have not hitherto worked with both newborns and adults.

This difference in threshold is so striking that one has to find a plausible explanation. This, however, is not very easy — as will be evident from the discussion below.

The difference may be due in part to the clinical estimation of jaundice which in the newborn is based chiefly on the color of the skin (cf. YLPPÖ), while the jaundice in adults is diagnosed by a combined judgment of the color of the skin and the sclerae. As it is a well-known fact that slight degrees of jaundice in adults may be visible only in the sclerae, one might think that the threshold in adults would be higher, if the judgment of jaundice was based solely on the color of the skin. To a certain extent, this may be correct, but as we have observed several cases of unquestionable jaundice of the skin in adults with serum bilirubin values below 3 mg. per 100 ml. (in one case, as low as 2.40), it is easily seen that only a small part of the difference in the threshold between adults and newborns can be explained in this way.

One might also think that the bilirubin of the serum in newborns might have a chemical composition not entirely identical with that of the bilirubin in adults, and that this caused a difference in the diazo reaction, which in the case of the bilirubin of the newborn would be 3—4 times greater if expressed in relation to the yellow color of the bilirubin than were the case for the bilirubin of adults. This hypothesis would explain a finding of higher values for the serum bilirubin (determined by the diazo reaction) in newborns than in adults with the same degree of yellow color. This hypothesis can not be correct, however, as WITH (a, 1942, Table 3) found the same proportion of bilirubin concentration / icterus index (*i. e.*, diazo reaction / yellow color) in adults and newborns.

Further, the relatively lower plasma content of the blood in the newborn might offer some explanation. Thus VAHLQUIST (1941, p. 180 and 183) found hematocrit values averaging 51—58 vol.% during the first 14 days of life and the average value of 36.7 vol.% for the mothers of the newborns, according to which

the plasma volume of the blood is 42—49 % in the newborn and about 65 % in adults. And, as the yellow color of the blood is bound to the plasma (which has the same bilirubin content as the serum; cf. WITH, a, 1942) a certain serum bilirubin concentration corresponds to ca. 1.3—1.5 times as much bilirubin per volume blood in adults as does the same concentration in newborns. While, further, the degree of jaundice, according to SNAPPER & BENDIEN (1931), BENNHOLD (1932) and WALDENSTRÖM & PEDERSEN (1937), is solely determined by the bilirubin content of the blood — and not, as earlier commonly supposed, by the bilirubin content of the tissues themselves — the threshold according to our calculations, ought to be 1.3—1.5 times higher in newborns than in adults. The threshold is 3—4 times higher, however. Accordingly, the higher hematocrit value of the newborn blood is far from offering a satisfactory explanation in itself alone — and even together with the limited augmentation of the newborn threshold, which perhaps is caused by the different basis of clinical judgment (cf. above), the difference in threshold is far from accounted for. Further, it may be pointed out in this connection that the observations of DAVIDSON *et al.* (cf. above) on the time relation between the variations in serum bilirubin and clinical jaundice lend strong support to the view that jaundice is caused almost entirely by the bilirubin content of the blood itself.

A considerable part of the difference in threshold is thus not accounted for by the above explanations. For further explanation one might think that the red color of the skin of many newborns might conceal the yellow color, but as only a limited percentage of newborns have this color of skin during the first 1—2 weeks of life, this explanation seems but little satisfactory. Another possibility is a smaller number of open capillaries and other small vessels in the skin of newborns than in that of adults. But this is merely a hypothetical assumption. Finally, one might think of the fact, that all newborns have hyperbilirubinemia as compared with adults, and that the clinical observer consequently — quite unconsciously — might estimate a certain degree of yellow skin as normal in the newborn which he in the adult would estimate as icteric.

5. Excretion of Bilirubin with the Urine.

The urine bilirubin was determined in 20 male newborns with varying degrees of jaundice besides in the case of icterus gravis (cf. Table 2). Of the cases 15 — which presented only

a moderate degree of jaundice — showed no bilirubin in the urine (daily observations), and of 5 cases with marked jaundice (13—31 mg. bilirubin per 100 ml. serum) only two showed bilirubinuria (cf. Table 3); of the other three, one reached the maximum serum value of 18 mg. per 100 ml.

Our observations show that the *threshold for the urinary excretion of bilirubin is about 18 mg. per 100 ml. in the newborn;* the case of icterus gravis, however, was an exception from this rule, showing a threshold below 8 mg. per 100 ml. With the same analytical methods as used in this investigation WITH (b, 1943) found the *threshold for bilirubinuria in adults lying between 3 and 6 mg. per 100 ml.*, and in some cases higher (up to 9 mg. per 100 ml.). But this holds good only in cases with normal kidney function. In cases with marked impairment of the kidney function substantially higher serum values may be found without bilirubinuria (FALTITSCHEK & HESS, 1936).

Table 3.

Bilirubin Content of the Urine in Two Cases of Pronounced Icterus Neonatorum.

Case No.	Serum bilirubin (mg. per 100 ml.)	Urine bilirubin (mg. per 100 ml.)
1	31.0	0.72
1	22.8	0.23
1	18.5	0.11
1	11.3	0.00
2	19.6	Traces

This striking difference in threshold between newborns and adults appears not to have been noticed before. Its significance becomes even more obvious on looking at the concentrations of the bilirubin in the urine expressed in per cent of the serum concentration. This per cent varies in adults between 15 and 100 % (in most cases 30—50 %), while our observations on newborns give values as low as about 1—3 % (both for simple icterus and for icterus gravis). The cause of this dif-

ference in bilirubin excretion is not known, but it is reasonable to think of the *physiological insufficiency of the kidney function in the newborn* described by McCance & Young (1941). These authors found an abnormally low clearence for several substances excreted through the kidney.

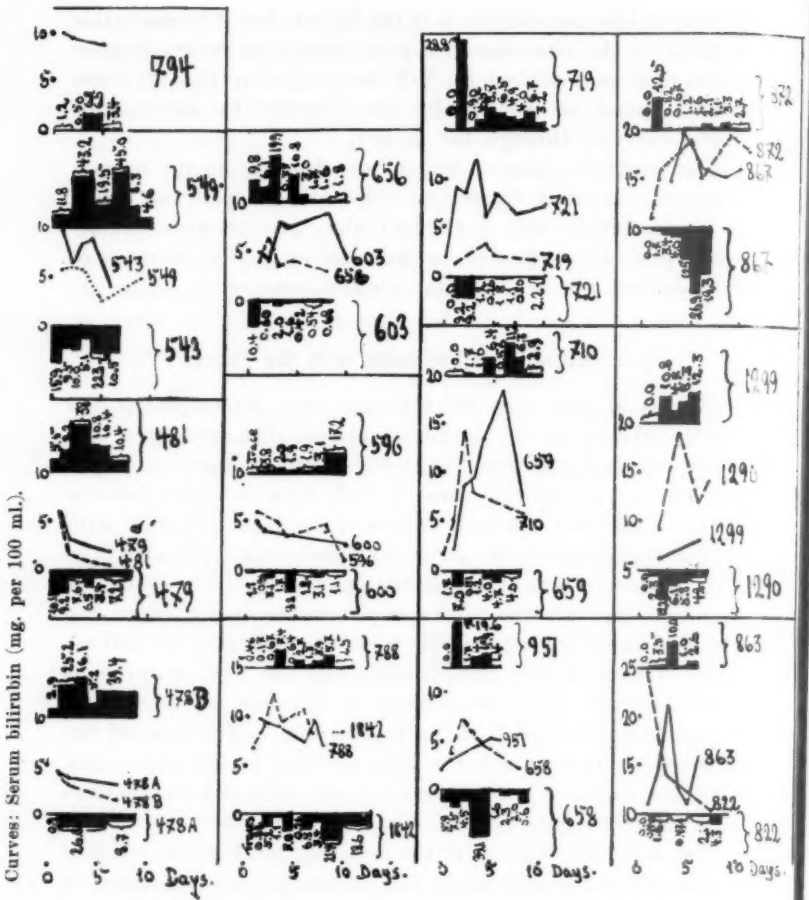
The »masses jaunes» (bilirubin adsorbed to the urinary sediment) described by several older authors were not found in our material. We performed the diazo reaction directly on the urinary sediment in order to verify the presence of bilirubin, but the reaction was always negative.

6. Excretion of Bilirubin with the Feces.

The fecal excretion of bilirubin was determined in the first 6—10 days of life in 25 newborns. The feces were collected and analysed once in 24 hours, but in many cases defecation took place only every 2 or 3 days, in which case the portions analysed covered two or three days. Parallel with the fecal analyses, serial serum analyses were performed.

Our observations are presented in *Diagram 4*, the 13 figures of which give all the values, each representing 2 cases; the serum bilirubin is expressed in curves (mg. bilirubin per 100 ml. serum is seen on the vertical axis), and the fecal bilirubin as black columns with the amount of bilirubin represented by each column recorded at its top (in mg.). The base of the columns covers the number of days the fecal portion represents. Both the columns and the curves are marked with numbers to indicate the ones corresponding to each other.

The bilirubin content of the *meconium* (cf. the first columns in each figure) is seen to be low in the majority of cases; in 10 cases no bilirubin was found in the meconium. The total excretion of the first 6 days varies between 2.5 and 75 mg. (most commonly between 10 and 60 mg.). The daily excretion — apart from the meconium — varies between 0.25 and 42 mg., and remarkably great variations are found in the individual cases. Further, this great variation seems quite irregular. The only plausible explanation of this pronounced irregularity



Black Columns: Fecal excretion of bilirubin (1 mm. = 2 mg. in 24 hrs.).

Diagram 4. Fecal bilirubin and serum bilirubin.

seems to be the assumption of destruction of bilirubin in the intestinal canal. Even though urobilin is not found in the feces (cf. below), it is by no means impossible that destruction of the bilirubin may take place, varying in degree from case

to case. Indeed, such destructive processes of easily oxidized substances in the intestinal canal are known to occur, as vitamin A is destroyed to a great extent during its passage through the digestive tract (WITH, 1940).

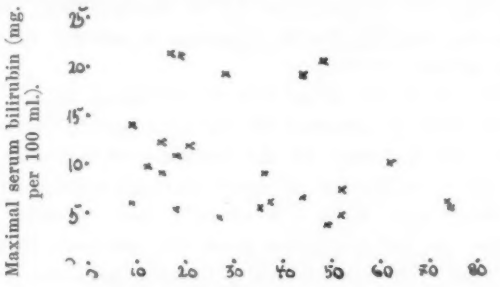


Diagram 5. Maximal serum bilirubin and total fecal bilirubin.

Diagram 5 shows the correlation between the total fecal excretion of bilirubin during the first 6 days of life and the maximal value of serum bilirubin measured; there seems to be no significant correlation, but the material is too small to allow of final conclusions. It is noticed that the three infants excreting over 60 mg. bilirubin show moderate increase in serum bilirubin.

Our findings show rather good agreement with those of YLPPÖ, but our values are considerably lower than those reported by Ross *et al.* (cf. above); we found, further, greater variations in the excretion than these authors.

7. Excretion of Urobilin with the Feces.

The feces of 30 newborns were analysed for urobilinogen. With a few exceptions, no urobilinogen (or urobilin) was found — neither in icteric nor in non-icteric cases. Urine analyses for urobilinogen were not performed, as the method used (WITH, 1942) requires far greater amounts of urine than can be obtained from newborns. Further, it is hardly possible that urobilin would be present in the urine without being

found in the feces, as it is formed from bilirubin by bacterial processes in the intestinal canal. The *positive reactions found with Schlesinger's method and other procedures based on fluorescence* in urine and feces of newborns by several authors must, therefore, be *regarded as non-specific* (cf. WATSON, 1936). We found ourselves this non-specific fluorescence in several specimens of newborns urine.

As the feces of adults are characterized by the presence of urobilin and the absence of bilirubin and the feces of newborns, on the contrary, by the presence of bilirubin and the absence of urobilin, we analysed several specimens of feces from children aged from 1 week to 1 year, in order to throw some light on the transition from the newborn to the adult type of feces. The results are presented in *Table 4*.

Owing to the lack of material, the bilirubin determinations were not carried out in all cases. It was reasonable to expect that the feces of older children consuming a varied diet and having feces of the »fetid» adult type would show urobilin instead of bilirubin; and this seems also to be the case. Still, bilirubin in small amounts is sometimes found even in these cases. Breast-fed infants did not show urobilin in the feces — but only breast-fed infants up to the age of 3 weeks were available for our analyses. When cow's milk is given, urobilin begins to appear in the feces, but its presence becomes constant only on a mixed diet.

The amounts of urobilinogen found — as well as the amounts of bilirubin — are only small, seldom over a few milligrammes. This seems to confirm our assumption (cf. above) that a considerable part of the bile pigment is destroyed in the intestines (*i. e.*, to such an extent that the chemical relationship to bilirubin cannot longer be traced). It is of interest to compare our figures with the figures obtained by WATSON (1937) on analysis after a practically identical method. In adults he found a daily excretion varying from 40 to 279 mg. Reckoning the weight of the adult organism as 70 kg., the 24-hour output of urobilinogen per kg. thus varied between 0.6 and 4 mg. Supposing the same rate of excretion in infants,

Table 4.

Bilirubin and Urobilin in the Feces of Infants Aged from 1 Week to 1 Year.

Age	Type of feeding	Fecal urobilinogen (mg. per 24 hours)	Fecal bilirubin (mg. per 24 hours)
1 week	Breast	0	3.3
1 »	»	0	—
1 »	»	0	—
1 »	»	0	—
2 weeks	»	0	—
2 »	Breast + cow's milk	0	—
2 »	Breast	0	—
3 »	Cow's milk	0	6.6
3 »	» »	Trace	—
3 »	Breast + cow's milk	0.70	3.5
3 »	Cow's milk	0	—
4 »	» »	0.24	1.8
4 »	» »	1.73	—
4 »	» »	0.13	4.0
5 »	» »	Trace	7.1
6 »	Breast + cow's milk	0	1.4
6 »	Cow's milk	Trace	2.4
7 »	Breast + cow's milk	0	—
7 »	Cow's milk	0.37	6.2
2 months	Breast + cow's milk	0	1.4
3 »	Cow's milk	Trace	0
5 »	Mixed diet	0.20	1.20
6 »	» »	Trace	0
7 »	» »	0	0
7 »	» »	0.48	3.4
8 »	» »	0.41	2.6
9 »	» »	0.93	0
12 »	» »	0.42	0

the daily excretion of an infant, aged half a year and weighing about 6 kg., would be from 3.6 to 24 mg. In the majority of cases we found less than 0.5 mg., and only once over 1 mg. (1.73 mg.). So, we have to assume that the formation of urobilinogen from bilirubin in the intestine is relatively less pronounced in the infant than in the adult, and that the adult stage is reached only gradually. Presumably the cause of these differences is the gradual development of the intestinal flora from the infantile to the adult type.

8. Remarks on the Genesis of Icterus Neonatorum.

If functional liver insufficiency were the cause of icterus neonatorum, one would expect a decreased amount of pigment excreted with the bile in the icteric cases and, further, a certain parallelism between the degree of icterus and the amount of the bile pigment found in the feces. We were unable, however, to find any such difference in the excretion of icteric and non-icteric cases, and so was YLPPÖ. But, Ross *et al.* found a somewhat greater excretion in the non-icteric cases. So, one might take this as evidence against the hepatic theory. Such a view would not be correct, however, as we have to reckon with the destruction of the bile pigments in the intestinal canal (cf. above). How great amounts of bile pigments undergo destruction, is not known, but they probably vary considerable. Consequently, *one cannot — as is often done — calculate the amount of bilirubin excreted with the bile from the amounts of bilirubin and urobilin found in the feces.*

The principal argument advanced by YLPPÖ in support of the hepatic theory was the smaller bilirubin content of the meconium in prematures than in full term infants. The basis for this argument was merely the observation of 2 prematures and 11 full term newborns. Our material includes 4 prematures (birth weight under 2800 grammes); the amounts of bilirubin found in their meconium were 0, 0, 0.93 and 5.8 mg. (concerning the 2 infants, see Diagram 4, 478 A & B; the 2 others were only analysed the first few days and are not included in the

diagrams). These values show no significant difference from the ones found in meconium of full term newborns (cf. Diagram 4); also here the bilirubin is often absent from the meconium.

The hepatic theory thus finds no direct support even in our investigation; on the other hand there is no evidence against it, and it seems obvious that the hemolytic theory cannot alone account for the jaundice (cf. above). So, the hepatic theory is nevertheless at present the most reasonable explanation of the icterus neonatorum, and it is supported by the investigations of HERLITZ (1926) who with the bromsulfalein test found the liver function decreased in infants, and by the well-known pronounced hypoprothrombinemia in the newborn; for this hypoprothrombinemia is not only due to lack of vitamin K, as it cannot always be completely counter-balanced by administration of even great doses of this vitamin (LARSEN, 1943) — a fact pointing definitely to functional insufficiency of the liver in the newborn.

Summary.

Previous investigations into the metabolism of bile pigments in infants, especially with regard to icterus neonatorum are discussed as well as the theories advanced to interpret the origin of icterus neonatorum. After briefly describing the analytical methods used — which presumably are both specific and quantitative — the material of the authors is presented. It comprises determinations of the serum bilirubin in 90 newborns, 35 of whom were subjected to serial determinations during the first 10 days of life. In 25 of the cases also the fecal output of bilirubin was determined and in 20 cases the urinary bilirubin. Finally, the fecal urobilin was determined in 28 infants.

The variation of the serum bilirubin is illustrated (Diagram 1, 4 and 2). The direct diazo reaction of the serum was measured and corresponded to 50—80 % of the total serum bilirubin.

The serum bilirubin threshold for clinical jaundice was

found to be ca. 9 mg. per 100 ml. in newborns against ca. 2.5 in adults; the cause of this striking difference is discussed.

The threshold for the excretion of bilirubin in the urine was found to be ca. 18 mg. per 100 ml. in newborns against 3—9 (most often 3—6) in adults. Moreover, the bilirubin concentration in the urine, expressed in per cent of that of the serum, was found to be considerably lower in newborns than in adults. This striking difference is attributed to physiologically defective kidney function in the newborn.

The fecal excretion of bilirubin in newborns is illustrated (Diagram 4). No significant correlation between the degree of jaundice and the fecal excretion is seen (Diagram 5). The fecal excretion shows considerable variation. The amounts present in meconium are small (often 0).

Urobilin is only exceptionally found in the feces during the 1' and 2' weeks of life; in bottle-fed infants it may be found from the third week, and as the diet becomes varied, its occurrence in the feces becomes more regular while bilirubin disappears from the feces (Table 4). The total amount of urobilin (+ urobilinogen) excreted with the feces in infants is relatively small compared with the findings in adults.

The substances found in feces and urine from newborns by means of reactions based on fluorescence are not urobilin; the results of analyses of this kind are misleading.

A considerable part of the bile pigments coming into the intestine is destroyed during the process of digestion; one cannot conclude from the amount of bilirubin + urobilin in the feces to the amount of bile pigment which has passed through the common bile duct into the intestine.

The most probable theory of the origin of icterus neonatorum seems to be the hepatic. It lacks, however, positive support from analyses of the bile pigment metabolism. Some other evidence pointing to hepatic dysfunction in the newborn is cited.

References.

BENNHOLD, H.: Ergeb. d. ges. inn. Med. 1932 : *42* : 273. — BERGH, H. v. D.: »Der Gallenfarbstoff im Blute» J. A. BARTH, Leipzig 1918 (p. 56—57). MCCANCE, R. A. & YOUNG, W. F.: J. Physiol. 1940—41 : *99* : 265. — DAVIDSON, L. T., MERRIT, K. K. & WEECH, A. A.: Am. J. Dis. Child. 1941 : *61* : 958. EPSTEIN, V.: Volkmanns Sammlung klin. Vortrage 1880, No. 180. — FALTITSCHEK, J. & HESS, L.: Wien klin. Wschr. 1936 : *49* : 325. — GODFRIED, E. G.: Biochem. J. 1934 : *28* : 2056. — GOLDSCHMIDT-SCHULHOFF, L. & ADLER, A.: Zentralbl. f. Gynäk. 1924 : *48* : 1520. — GOTTLIEB, R. & KEARNS, P. J.: J. Clin. Invest. 1931 : *10* : 319. — HEINIÖ, P.: Acta Pædiat. 1933 : *14* : 453. HERLITZ, C. W.: Acta Pædiat. 1926 : *6* : 214. — HIRSCH, A.: Z. f. Kinderh. 1913 : *9* : 214. — HOFFMEYER, M.: Z. f. Geb. u. Gyn. 1882 : *8* : 287. — HUHTALA, A.: Duodecim 1937 : *53* : 1034. — JENDRASSIK, L. & CLEGHORN, R. A.: Biochem. Z. 1937 : *289* : 1. — JENDRASSIK, L. & GRÓF, P.: Biochem. Z. 1938 : *296* : 71 (a) (Urine) and ibidem 1938 : *297* : 81 (b) (Blood). — KEHRER, F. A.: Österreich. Jahresbuch f. Pädiatrik 1871, p. 71. — LARSEN, E. HJ.: to be published. MALLOY, H. T. & EVELYN, K. A.: J. Biol. Chem. 1937 : *119* : 481. — MCNEE, J. W.: Quart. J. Med. 1923 : *16* : 390 and Brit. Med. J. 1924 : *II* : 495. — MEULENGRACHT, E.: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1920 : *132* : 285. — MEYER, E. & ADLER, A.: Centralbl. Gynäk. 1924 : *48* : 1514. — QUINCKE, H.: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1885 : *19* : 34. — QUISLING, V.: Arch. f. Kinderheilk. 1894 : *17* : 52. — ROSS, S. G., WAUGH, T. R. & MALLOY, H. T.: J. pediat. 1937 : *11* : 397. — SCHICK, B.: Z. f. Kinderheilk. 1921 : *27* : 251. — SNAPPER, I. & BENDIEN, W. M.: Acta brevia neerland. 1931 : *1* : 4 and Acta med. scandinav. 1938 : *98* : 77. — VAHLQUIST, B. C.: Nord. Med. 1940 : *7* : 1516. — WAHLQUIST, B. C.: Acta pædiat. 1941 : *28* : Suppl. 5 (»Das Serumeisen»). — WAGNER, R.: Z. f. Kinderheilk. 1921 : *27* : 251. — WALDENSTRÖM, J. & PEDERSEN, K. O.: Z. physiol. Chem. 1937 : *245* : 152. — WATSON, C. J.: Am. J. Clin. Path. 1936 : *6* : 458. — WATSON, C. J.: Arch. Int. Med. 1937 : *59* : 196. — WAUGH, T. R., MERCHANT, F. T. & MAUGHAN, G. B.: Am. J. Med. Sci. 1940 : *199* : 9. — WILLIAMSON, A. C.: Surg., Gyn. & Obst. 1923 : *37* : 57. — WITH, T. K.: Z. physiol. Chem. 1942 : *275* : 166 and 176 (Urine and feces). — WITH, T. K. (a): Nord. Med. 1942 : *13* : 721 and Z. physiol. Chem. 1943 : *278* : 120 and 130 (Serum). — WITH, T. K. (b): Acta med. scand. 1943 : *114*, 426. — WITH, T. K. (c): Acta med. scand. 1943, in press. — WITH, T. K.: Absorption, Metabolism and Storage of Vitamin A and Carotene. Monograph, E. MUNKSGAARD, Copenhagen, 1940 and Vitamine und Hormone 1942 : *2* : 369. — YLPPÖ, A.: Z. f. Kinderheilk. 1913 : *9* : 208. — ZIEGELROTH, P.: Münch. med. Wschr. 1926 : *73* : 1440.

AUS DER PÄDIATRISCHEN KLINIK DES UNIVERSITÄTS-KRANKENHAUSES ZU UPPSALA. VORSTAND: PROF. DR. MED. IVAR THORLING.

Bleivergiftung bei Individuen im Wachstumsalter.

Klinische und experimentelle Untersuchungen.[1]

Von

BO VAHLQUIST und HENRY SÄLDE.

Die Giftwirkung des Bleies auf den menschlichen Organismus ist schon lange bekannt gewesen und genau studiert worden. Das klassische Werk von TANQUEREL DES PLANCHES entstand vor mehr als 100 Jahren. PUTNAM gab schon vor 50 Jahren eine Übersicht über die Bleivergiftung bei Kindern heraus. Die Darstellungen der gebräuchlichen Handbücher beziehen sich stets im wesentlichen auf die mehr schleichend verlaufende Krankheitsform, die bei Erwachsenen am häufigsten vorkommt. Man findet dagegen wenig über das bei Kindern am meisten beobachtete heftige und alarmierende Symptombild.

Ein grosses Anschauungsmaterial, welches das Krankheitsbild der Bleivergiftung bei Kindern beleuchtet, ist aus Japan gekommen. HIRAI konnte 1923 zeigen, dass die seit Jahrhunderten in diesem Lande unter den Säuglingen grassierende sog. „gutartige tuberkulöse Meningitis" (BÄLZ) in Wirklichkeit akute Bleivergiftung war, hervorgerufen durch die Anwendung stark bleihaltiger Puder und Salben für Mütter und Kinder. Mehr sporadische Fälle mit hauptsächlich cerebralen Symptomen waren schon vorher in verschiedenen Gegenden der Erde diagnostiziert worden, in Frankreich, Queensland, U.S.A. und anderen Ländern.

Während der letzten Jahrzehnte ist von amerikanischer Seite bedeutungsvolles Material über die Bleivergiftung bei

[1] Bei der Red. am 18. VI. 43 eingegangen.

Kindern mehrfach vorgebracht worden, das umfassendste von Mc Khann und Vogt, Boston 1933, das nicht weniger als 89 Fälle enthält, wovon die meisten unter 5 Jahre alt. Die europäische Literatur ist dagegen in den letzten Jahren arm an Veröffentlichungen über das hier berührte Thema gewesen. Von skandinavischer Seite war noch nicht ein einziger Fall veröffentlicht worden, als die klinischen und experimentellen Untersuchungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, im Herbst 1941 begonnen wurden. Seitdem hat Hesselman (1942) aus der Klinik von Lichtenstein über Bleivergiftung bei einem Säugling von 4 Monaten berichtet.

Klinischer Teil.

Die Krankheitsgeschichte bei dem Fall, der den Anstoss zu unseren Untersuchungen gab, war folgende:

Pat. O. S. ♂ geb. 7. VI. 41. J. 529/41. — Geburtsgewicht 2.730 g. Brusternährung. Nahm im Anfang gut zu. Im Alter von einem Monat auftretendes Erbrechen, steigerte sich allmählich so heftig, dass der konsultierte Arzt Verdacht auf Pylorospasmus hatte. Keine Besserung durch Eumydrin. Bauchschmerzen und Blähungen. Einige Male starker, aber vorübergehender, konvergierender Strabismus. Am 14. VIII. plötzlich eintretende Bewusstlosigkeit, schwere wiederholte Krampfanfälle. Diese traten auch noch auf, als das Kind in die Kinderklinik eingeliefert wurde. Aus dem Status: Gewicht 4.050 g. Fettpolster und Muskulatur o. B. Allgemeine Hautfarbe bleich. Bezüglich der inneren Organe nichts Bemerkenswertes. Augenhintergrund o. B. Keine Paresen. Pat. refl. spastisch lebhaft mit Klonustendenz. Fac.– und Peroneusphänomen neg. Elektrische Reizschwelle nicht gesenkt. Eine Viertelstunde nach Einlieferung Lumbalpunktion. Post oder propter hoc hörten alsdann die Krämpfe auf. Der Liquor stand unter erhöhtem Druck, 280 mm. Mässige Pleocytose, 33 Zellen per cmm, hauptsächlich mononucleäre, Pandy + +. Wa.R. neg. Das Blut zeigte eine leichte Reduktion von Hgb. und roten Blutk., 65 % bzw. 3.7 Mill., mit für das Alter gewöhnlichem „Index", 0.88. Die weissen Blutk. wiesen nichts Anormales bezüglich Anzahl und Differenzierung auf. Das Ausstrichpräparat enthüllte jedoch ein bemerkenswertes Verhalten. Von den roten Blutkörpern waren nicht weniger als 7.8 % deutlich basophil punktiert. Der Verdacht auf Bleivergiftung war damit

geweckt. Er wurde durch die weiteren Untersuchungen bestätigt. Die Röntgenuntersuchung des Knochengerüstes zeigte scharf markierte Verdichtungslinien in den Metaphysen, sowie marginal in den kurzen und platten Knochen. Der Urin zeigte bei der Untersuchung nach WALDENSTRÖM Koproporphyrin in bedeutender Menge auf (das schwache Spektralband noch bei 3 mm Schichtdicke sichtbar).

Ein paar Tage nach der Einlieferung hatte das Kind einen neuen, diesmal kurzzeitigen Krampfanfall, alsdann keinen mehr. Wiederholte Lumbalpunktionen während der ersten zwei Wochen zeigten konstant eine Drucksteigerung, 200—250 mm. Ebenso hielt sich während dieser Zeit eine Eiweisserhöhung und eine Pleocytose mit einer zwischen 20 und 80 per cmm variierenden Zellenanzahl. Der Allgemeinzustand besserte sich rasch nach der Einlieferung. Schon nach ein paar Wochen hatten die anfangs heftigen Brechanfälle ganz aufgehört, und anschliessend begann eine völlig zufriedenstellende Gewichtszunahme. Das Blut besserte sich spontan bis auf Hgb. 80 % und rote Blutk. 4.1 Mill. Die prozentualen Werte der basophil punktierten Blutk. sanken sukzessiv, kamen jedoch während des zweimonatigen Aufenthaltes im Krankenhaus noch nicht einmal in die Nähe der normalen Werte: 17. VIII.: 7.8 %, 4. IX.: 2.3 %, 16. IX.: 7.2 % (Behandlung mit Jodkalium!), 23. IX.: 2.8 %, 5. X.: 3.2 %, 13. X.: 1.0 %. Die Reticulocytenwerte lagen ständig bedeutend höher: 24. IX.: 9.6 %, 5. X.: 6.6 %, 13. X.: 3.6 %. Die Porphyrinausscheidung verringerte sich während des Krankenhausaufenthaltes von „3 mm" auf „20 mm", erst im Dezember 1941 hörte sie ganz auf. Der Patient wurde am 15. X. 41 entlassen.

Nach der Entlassung wurde das Kind wiederholt kontrolliert, zuletzt am 1. VI. 43. Der Zustand war während der ganzen Zeit zufriedenstellend, die Gewichtszunahme gut und die psychische Entwicklung offenbar vollkommen normal. Neurologische Symptome wurden nicht gefunden. Die basophil punktierten roten Blutk. lagen bei der letzten Untersuchung ganz innerhalb der normalen Grenzen, 0.01 %. Das Knochengerüst zeigt nach 2 Jahren noch immer Spuren der Giftwirkung. Die „Bleilinien" haben ihre Lage im Verhältnis zu den Epiphysenenden stark verändert, treten jedoch immer noch deutlich hervor (siehe Abb.).

Die Behandlung bestand zunächst in der Zufuhr von Bromkalzium 3 × 0.25 g, später stattdessen Jodkalium 3 × 0.025 g. Nach den ersten 6 Wochen im Krankenhaus keine speziell gegen die Bleivergiftung gerichtete Therapie mehr.

Ursachen der Bleivergiftung.

Blei ist ein Metall, das vielseitige Anwendung findet. Vergiftungen können unter den verschiedenartigsten Umständen auftreten. Die Fälle in Japan, die von bleihaltigen Kosmetika verursacht wurden, sind bereits genannt worden. In U. S. A. traten während einiger Krisenwinter im Anfang der dreissiger Jahre herdweise wirkliche Bleivergiftungs-„Epidemien" unter der ärmsten Negerbevölkerung auf. WILLIAMS und Mitarbeiter (1933) berichteten aus Baltimore über 40 Fälle, bei denen sie folgende Ursache feststellten: In den Wohnungen der Vergifteten waren die Gehäuse von Bleiakkumulatoren als Heizmaterial verwandt worden, woraus eine verhängnisvolle Inhalation von Bleioxyddämpfen resultierte. Trinkwasser, das durch Bleirohre geflossen ist, und Mehl, das zwischen bleiplombierten Mühlsteinen gemahlen wurde, haben sich nicht selten als Giftquellen erwiesen. Als häufigste Vergiftungsursache bei Kindern werden sonst die „Picae" angegeben, der anormale Trieb, alles in den Mund zu nehmen, also auch Gegenstände (Spielsachen etc.), die aus Blei angefertigt oder mit bleihaltiger Farbe überzogen sind (gegebenenfalls Bettgitter!). Seit WILCOX und CAFFEY (1926) den Brustwarzenschutz aus Blei als Vergiftungsursache bei Säuglingen erkannt haben, haben mehrere amerikanische Kinderärzte gleichartige Fälle beschrieben (FINDLEY 1935, RAPOPORT und KENNEY 1939, BASS und BLUMENTHAL 1939). Bei anderen Fällen haben bleihaltige Salben, die bei der Behandlung von Rhagaden an der Brustwarze benutzt wurden, eine Vergiftung verursacht (BOUCHUT 1875, v. HOVE 1889, ROUSSEL 1898, NORTON 1922, HOLT 1923, GORTER 1934, HESSELMAN 1942). Diese Beobachtungen haben jedoch nicht die Beachtung gefunden, die sie verdienen. Sowohl Bleischutz als auch Bleisalben werden weiterhin in ausserordentlich grossem Maße verwandt. Aber im Staate New York ist die Verwendung des Brustwarzenschutzes aus Blei kürzlich gesetzlich verboten worden.

Der Vater unseres kleinen Patienten war Künstler, Maler. In dem Zimmer, in welchem das Kind sich aufhielt, waren

neugestrichene Rahmen zum Trocknen aufgehängt. Eine im Med.-Chem. Institut vorgenommene Analyse der benutzten Deckfarbe zeigte jedoch, dass der Bleigehalt unter 0.001 % lag.[1] Eine Intoxikation von dieser Seite war also nicht denkbar. Es konnte sich auch kaum um eine allgemeine Wirkung des Bleies in der Wohnung handeln. Die Eltern zeigten bei genauer Untersuchung keinerlei Anzeichen von Bleibeeinflussung. Auch hier war es wieder die Bleisalbe. Die Mutter hatte wunde Brustwarzen, die anfangs mit Lapissalbe behandelt wurden. Da diese jedoch Irritationen verursachte, bekam sie stattdessen die gewöhnliche Bleiessigsalbe, Ung. plumbi subacetatis M. B., die ausser Adeps lanae und Vaseline annähernd 2.1 % Blei in Form von basischem Bleiacetat enthält. Gemäss den gegebenen Vorschriften wurde die Salbe gründlich in Brustwarzen und Warzenhof eingerieben und dann mit Kompressen bedeckt. Vor jeder neuen Mahlzeit wurde das mit Salbe behandelte Gebiet mit Borsäurelösung abgewaschen — einige Male wurde diese Waschung jedoch weniger sorgfältig durchgeführt, wie die Mutter später zugab. Als das Kind zu uns kam, hatte die Behandlung mit Bleiessigsalbe annähernd 2 Monate lang stattgefunden. Brustwarzenschutz aus Blei war nicht angewandt worden. Die Bleisalbe muss also wohl die Vergiftungsursache gewesen sein. Das Blei kann sowohl direkt auf dem Wege über die Lippen des Kindes, als auch indirekt durch die Milch übertragen worden sein (vergl. den experimentellen Teil).

Unser Patient wurde Mitte August in das Krankenhaus aufgenommen. Es ist oft hervorgehoben worden, dass Symptome von Bleiencephalopathie bei Kindern hauptsächlich während der warmen Jahreszeit auftreten. Blackman jr. (1937) gab der Wärme und der daraus folgenden Hyperämie in den Hirngefässen die Schuld. Rapoport und Rubin (1941) lehnten auf Grund von umfassenden Tierexperimenten diese Auffassung ab. Sie nahmen stattdessen an, dass es sich um eine erhöhte Bleiresorption aus dem Darm im Anschluss an die durch den

[1] Für die Ausführung dieser Analyse danken wir Herrn Dr. O. Mellander verbindlichst.

Einfluss des Sonnenlichtes vermehrte D-Vitaminbildung handele. Es mag dahingestellt sein, inwieweit eine der angeführten Erklärungen auf den Menschen anwendbar sein kann. Es ist jedenfalls offenbar, dass die Symptome einer Encephalopathie bei Kindern auch während der kalten Jahreszeit auftreten *können* und ohne dass eine D-Vitaminbehandlung vorhergegangen ist (z. B. der Fall von Hesselman).

Symptomatologie.

Es ist schon betont worden, dass die Symptomatologie der Bleivergiftung sich sehr verschiedenartig herausstellt, je nachdem, ob die Krankheit Kinder oder aber Erwachsene trifft. Kehoe (1933) sprach von „the fundamental difference in the disease in children and adults". Recht deutlich dürfte dies aus der Zusammenstellung in Tabelle 1 hervorgehen.

Die subjektiven Symptome werden natürlich im grossen genommen unklarer erlebt und ausgedrückt und sind demnach weniger variiert, wenn es sich um Kinder handelt. Aber auch die objektiven Symptome zeigen ein wesentlich anderes Bild. Die Verschiedenheiten dürften mit den Unterschieden in sowohl Intoxikationsweise als auch Reaktionsweise zusammenhängen. Die Kardinalsymptome der Bleivergiftung bei kleineren Kindern sind die 5 folgenden: Erbrechen, cerebrale Symptome, Blutveränderungen (Vermehrung der basophil punktierten roten Blutk., evtl. Anämie und gesteigerter Bleigehalt), Porphyrinurie sowie röntgenologisch feststellbare Veränderungen im Knochengerüst. Im folgenden sollen diese Symptome jedes für sich behandelt werden.

Erbrechen bei Bleivergiftung nimmt nicht selten einen so heftigen, spritzenden Charakter an („projectile vomiting"), wie man es sonst nur bei Pylorospasmus sieht. Ist das Erbrechen stark und langanhaltend, kann der Allgemeinzustand natürlich sehr verschlechtert und die Vergiftungssymptome evtl. hierdurch akzentuiert werden. Es soll vorgekommen sein, dass das Erbrochene die Farbe von Kaffeesatz hatte, und dies ist von japanischen Forschern als ein prognostisch besonders

Tabelle 1.

Das Symptombild der Bleivergiftung bei Säuglingen und bei Erwachsenen.

	Säuglinge	Erwachsene
Gewöhnlichstes Symptombild	akut	subchronisch
Subjektive Symptome		
„Neurasthenische Beschwerden" (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Launenhaftigkeit, Appetitlosigkeit)	++	++
Metallgeschmack im Mund	−	+
Übelkeit	−	+
Koliken	++	+++
Objektive Symptome		
A. *Allgemeiner Status*		
Erbrechen	+++	+
Obstipation	++	+++
Bleisaum an der Gingiva	○	++
Nierensymptome	+	+
Hypertension	−	+
Enzephalopathie	+++	+
Tremor	+	++
Periphere Paresen	+	++
B. *Spezialuntersuchungen*		
Anämie	++	++
Basophil punktierte rote Bk.	+++	+++
Vermehrter Bleigehalt im Blut	−	++
Porphyrinurie	+++	+++
Röntgenveränderungen im Skelett	+++	○

− = nicht untersucht
○ = fehlt
\+ = selten
++ = ziemlich oft
+++ = sehr oft oder konstant

ungünstiges Zeichen bezeichnet worden (Fukushima und Matsumoto 1928). Das Erbrechen kann cerebral bedingt sein (gesteigerter Hirndruck vergl. weiter unten), aber der oft spritzende Charakter deutet auf spezielle spastische Muskelerscheinungen. Eumydrin (Atropinmetylnitrat) half jedoch wenig bei unserem Fall.

Cerebrale Symptome geben in weitem Maße dem Krankheitsbild ihr Gepräge. Heftige Krämpfe sind oft, wie bei unserem Fall, der unmittelbare Anlass zur Aufnahme ins Krankenhaus. Die Krämpfe können allgemein oder mehr lokal sein. Sie sind oft langwierig und rezidivierend und mit Benommenheit oder tiefer Bewusstlosigkeit vereint. Ausgesprochener konvergierender Strabismus und Nystagmus werden beobachtet. Die Untersuchung des Augenhintergrundes zeigt mitunter Stauungspapillen. Cerebellare Symptome können hervortretend sein (Biemond und v. Creveld 1940). Paresen cerebraler Art kommen vor, während Paresen auf Grund peripherer Neuritis bei Kindern weniger üblich sind. Die Lumbalpunktion zeigt bei den Krampffällen regelmässig einen wesentlich erhöhten Liquordruck, mitunter 5—600 mm. Der Liquor zeigt im übrigen eine Eiweisserhöhung sowie eine Pleocytose, die doch selten 50—100 Zellen per cmm überschreitet. Die Zellen sind überwiegend mononucleäre, nach Blackman jr. eher von der Gehirnoberfläche emanierend als wirkliche Lymphocyten. Der Liquorzucker ist normal oder leicht erhöht. Blei konnte im Liquor nachgewiesen werden (Weller und Kristensson 1925, Rabinowitch u. a. 1933, Kasahara 1934). Die grob-anatomische Unterlage der cerebralen Symptome ist ein ausgesprochenes Ödem mit stark gesteigertem intrakraniellen Druck als Folge.

Für die *Blutveränderungen* ist das Auftreten von basophil punktierten roten Blutk. in erhöhter Anzahl das wichtigste Symptom und gewöhnlich das, welches zur Entdeckung der ersten Fälle in einer Klinik führt. Gesunde, von Blei nicht beeinflusste Personen zeigen höchstens 0.025 % basophil punktierte Zellen (vergl. Koelsch 1935 betr. Erwachsene). Bei Anämien verschiedener Art, sowohl posthämorrhagischen

als auch anderen, kann man sie in bedeutend erhöhter Anzahl finden — wir haben z. B. Werte über 5 % sowohl bei Anaemia neonatorum als auch bei akuter Reticuloendotheliose gesehen. Findet man jedoch viele basophil punktierte Zellen, ohne dass eine nennenswerte Anämie vorliegt, so kann man stets starken Verdacht auf Bleivergiftung haben. Die basophil punktierten Zellen können bei Bleivergiftung Werte von 10—20 % und darüber erreichen. Eine direkte Korrelation zur Intensität der Bleiwirkung liegt dabei nicht vor. Vereinzelt scheinen sie auch in schweren Fällen fehlen zu können (Friedberg 1922, Mc Khann und Vogt 1933, Bucy und Buchanan 1935). Gelegentlich kann man sie dann jedoch im Sternalpunktat nachweisen (Bentsath und Varga 1940). Die Anzahl der punktierten Zellen ändert sich oft stark von einem Tag auf den anderen, möglicherweise im Zusammenhang mit Variationen in der Stärke des „Bleistromes". Rein rhythmische Veränderungen in den prozentualen Werten sind im Tierversuch beobachtet worden (Whitby und Britton 1933).

Die basophil punktierten roten Blutk. sind „degenerative Regenerationsformen" (Schilling 1922). Sie nehmen auch bei Vitalfärbung Farbe an. Auch die Reticulocytenwerte sind daher bei Bleivergiftung regelmässig gesteigert (vergl. Krankengeschichte). Unser Fall zeigte ein paar Wochen nach der Einlieferung 9.6 % Reticulocyten, zusammen mit 2.8 % basophil punktierten Zellen; nach zwei Monaten Aufenthalt im Krankenhaus waren die entsprechenden Werte 3.6 % und 1.0 %.

Anämie kann recht oft festgestellt werden, mitunter hochgradige. Die reine Bleianämie ist annähernd normochrom und hat normale Serumeisenwerte (v. Goidsenhoven u. a. 1938, Vahlquist und Waldenström 1939). Die mitunter frappierende Blässe bei Bleivergifteten beruhte wohl mehr auf Gefässkrampf als auf Anämie. Bei unserem Fall waren die Hgb. und Er-Werte nur leicht reduziert, aber die Blässe war augenscheinlich.

Das Blutblei ist in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten studiert worden. Die Technik der Analyse ist verhältmässig subtil und viele der angewandten Methoden sind offen-

bar unzuverlässig (vergl. TAEGER 1938). Es ist jedoch einwandfrei nachgewiesen worden, dass schon gesunde Menschen Blei in ihrem Blut haben. Da das Blei keine körpereigene Substanz ist, sondern ganz von der Zufuhr mit Wasser und Nahrung abhängig, ist es erklärlich, dass die „Normalwerte" sowohl regionär als auch individuell stark variieren. Als obere Grenze wird bei Erwachsenen für Gesamtblut 60—100 γ % angegeben. Bei den Untersuchungen von KEHOE u. a. (1933) waren nicht einmal die mexikanischen Naturkinder frei von Blei im Blute. Für Säuglinge liegen keine Werte vor. Aber da Schwangere ja nicht bleifrei sind und das Blei ohne Schwierigkeit die Plazenta passiert, dürften auch Brustkinder einen messbaren Bleispiegel haben. (BARTHS pos. Bleifunde im Säuglingsskelett, 1931, scheinen jedoch etwas zweifelhaft).

Bei sicheren Fällen von Bleivergiftung findet man nun oft stark erhöhte Werte bis zu 3—400 γ % oder mehr. Aber bei anderen, gleich sicheren Fällen fehlt die Steigerung ganz. TAEGER kommt zu folgendem Schlußsatze: „Die Ergebnisse chemischer Untersuchungen sind nicht höher zu bewerten als die sonstigen klinischen Symptome der Bleivergiftung. Ihre Bewertung darf nur in engster Verbindung mit dem klinischen Gesamtbild erfolgen."

Das Blei im Blute ist wahrscheinlich als Phosphat gebunden. Es findet sich sowohl im Plasma als in den roten Blutk. (vergl. AUB u. a. 1926, TOMPSETT und ANDERSSON 1941). Sowohl bei Ablagerungen *vom* Blut in den Geweben als auch bei „Mobilisierung" zurück *zum* Blut zeigt das Blei eine weitgehende Parallelität mit dem Kalk, wenn auch der Zusammenhang nach neueren Untersuchungen möglicherweise nicht so absolut ist, wie man früher angenommen hat (SOBEL u. a. 1940).

Die Bedeutung der *Porphyrinurie* als Frühsymptom der Bleischädigung bei Erwachsenen ist erst kürzlich von schwedischen Forschern unterstrichen worden (WALDENSTRÖM, FALKEMO). Bei manifester Vergiftung tritt das Porphyrin oft in bedeutenden Mengen auf. Bei Kindern ist eine Porphyrinausscheidung nur selten erwähnt worden. Nach japanischen Forschern (KASAHARA und NAGAHAMA) sieht man bei infantiler Bleianämie dieses Symptom niemals. Es erscheint uns recht

wahrscheinlich, dass diese bemerkenswerte Diskrepanz im Verhalten bei Kindern und Erwachsenen keine reelle Unterlage hat, sondern im wesentlichen auf unzureichender Analysentechnik beruht, bzw. auf einer bei kleinen Kindern geringeren Menge Analysenmaterial. Mit der von WALDENSTRÖM angegebenen einfachen Technik konnten bei unserem Falle von Anfang an bedeutende Porphyrinmengen im Urin nachgewiesen werden; erst 3 Monate nach dem Aufhören der Bleieinwirkung waren sie ganz verschwunden.

Porphyrinausscheidung kommt auch bei anderen Krankheiten als Bleivergiftung vor, z. B. bei Leberaffektionen und gewissen Blutkrankheiten (die essentielle, sog. akute Porphyrie scheint bemerkenswerter Weise erst nach Beendigung des Kindesalters Symptome zu erzeugen). Aber diese Krankheiten pflegt man ohne grössere Schwierigkeit aus anderen Gründen ausschliessen zu können, und der Nachweis von Porphyrin ist daher sehr bedeutungsvoll für das Stellen einer Diagnose bei Bleivergiftung.

Das Porphyrin, welches man bei Bleivergiftung im Urin findet, ist ätherlösliches Koproporphyrin III. Sein Ursprung ist immer noch unklar. Es stammt offenbar nicht von zerfallendem Hämoglobin (BJÖRKMAN 1941). Möglicherweise stammt es von pyrrholhaltigen Fermenten (WALDENSTRÖM). Es ist interessant festzustellen, dass das gesamte Krankheitsbild der Bleivergiftung in vieler Beziehung an die sog. akute Porphyrie erinnert. Aber die von gewissen Verfassern (z. B. GELMAN 1929) vertretene Auffassung, dass das Porphyrin das gemeinsame toxische Agens sei, welches diese Gleichartigkeit erkläre, scheint nicht ausreichend belegt zu sein.

Die *Bleilinien*. Es ist seit langem bekannt, dass das Blei in Übereinstimmung mit gewissen anderen Metallen wie z. B. Wismut, Radium und Strontium (vergl. AUB 1933, CAFFEY 1937) eine Neigung hat, sich im Skelett abzulagern. Solche Bleiablagerungen konnte man sowohl durch chemische Analyse (AUB u. a. 1926) als auch durch Verwendung von radioaktivem Metall nachweisen (LOMHOLT 1930, BEHRENS und BAUMANN 1934). Diese Tatsache bekam diagnostische Bedeutung, nachdem mehrere Forscher gleichzeitig (1930—31) nachgewie-

sen haben, dass das Blei im Knochengerüst bei Personen im Wachstumsalter röntgenologisch feststellbare Veränderungen veranlasst (PARK u. a., VOGT, CAFFEY). So findet man bei bleivergifteten Kindern charakteristische Verdichtungszonen metaphysär in den langen Röhrenknochen und marginal in den kurzen und platten Knochen. Bei stärkeren Vergiftungen

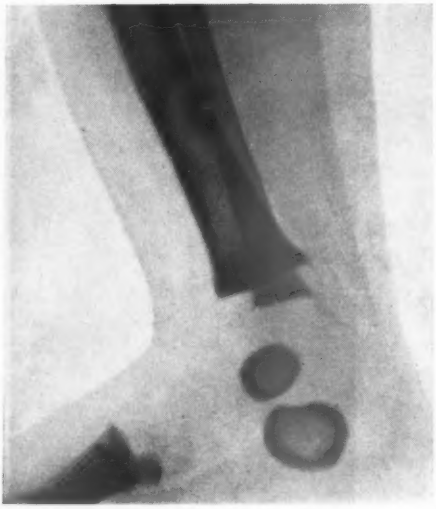


Abb. 1. Sept. 1941.
Unterschenkel und Fuss. Dichte „Bleilinien" in den Metaphysengebieten sowie submarginal in den runden Knochen.

werden derartige Bleilinien überall im Knochengerüst beobachtet. Bei schwächerer Giftwirkung finden sich die am leichtesten zu beobachtenden in den rasch wachsenden langen Röhrenknochen und besonders im unteren Radiusende und den beiden Tibiaenden, wo die Epiphysen-Diaphysen-Ebene im rechten Winkel zur Längsachse des Knochens steht (PARK u. a.).

Die Bleilinien auf dem Röntgenbild sind teils durch eine direkte Bleianhäufung in den Wachstumszonen des Knochens, teils durch eine hierdurch erzeugte erhöhte Trabekeldichte in diesen Gebieten bedingt (PARK u. a., VOGT, CAFFEY). Bei experimenteller Bleivergiftung (Hunde) hat man die Bleilinien schon nach 10 Tagen auftreten sehen (CAFFEY). Nach dem Aufhören der Bleieinwirkung verbleiben sie alsdann längere Zeit; für kleine Kin-

der ist bis zu 2—3 Jahren genannt worden (PARK u. a. 1933, KASAHARA und HIROSHIMA 1932, HAVERFIELD u. a. 1940). Bei fortschreitendem Wachstum liegen die Bleilinien immer weiter innen im Knochen.

Verdichtungszonen in den Wachstumsgebieten des Knochengerüstes können in verschiedenstem Zusammenhang beobachtet werden, bei Einwirkung von Phosphor und Wismut, bei Skorbut

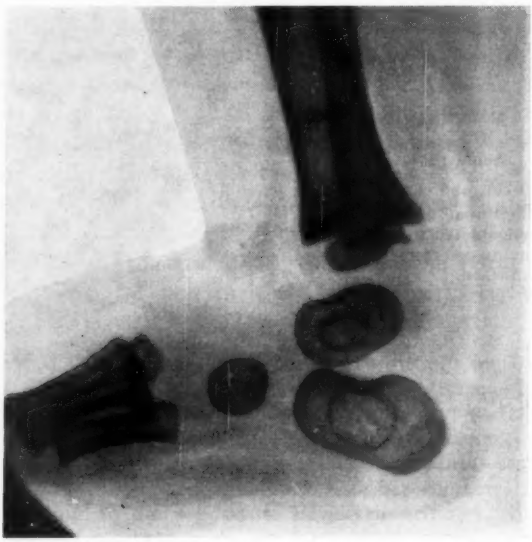


Abb. 2. April 1942. Unterschenkel und Fuss. Scharf hervortretende „Bleilinien" tief in den verschiedenen Knochen. Ausnahmen: Tibiaepiphysenkern und Cuboideumkern, die erst nach Beendigung der Bleizufuhr aufgetreten sind.

und bei Rachitis in Heilung, aber auch als reine „Wachstumsstillstandslinien" (vergl. DE BRUIN 1932, HOLM 1942). Sie sind also an und für sich kein Beweis für eine Bleivergiftung, aber kritisch beurteilt sind sie eine sehr wertvolle Stütze für die Diagnose. Beim vorliegenden Fall waren die röntgenologisch feststellbaren Verdichtungszonen im Knochengerüst von Anfang an stark markiert. Sie wurden bei wiederholten Nachkontrollen verfolgt. Noch nach 22 Monaten treten sie in gewissen Teilen des Knochengerüstes sehr deutlich hervor; sie liegen nun tief in den Diaphysen (Abb. 1—3).

Es ist bemerkenswert, dass eine erhöhte Dichte in den Metaphysen verblieben ist, auch nachdem sich die Bleilinien weit in die Diaphysen verschoben haben. PARK u. a. (1933), welche die gleiche Beobachtung gemacht haben, waren der Ansicht, dass es sich um eine Doppellinie handle, die durch sukzessives Freiwerden des knochengebundenen Bleies mit partieller Wiederresorption zu den Gebieten der Knochenneubildung entstanden sei. Wenn

Abb. 3. Jan. 1943. Ellenbogengelenk. Die „Bleilinien" treten noch 17 Monate nach Beendigung der Bleizufuhr deutlich hervor.

diese Erklärung erschöpfend wäre, müsste man auch im Gebiet zwischen der Metaphyse und der „wandernden" Bleilinie eine erhöhte Dichte im Knochen sehen. So verhielt es sich im vorliegenden Falle nicht. Der Grund dafür, dass sich hier nur im akuten Stadium eine verbleibende Verdichtungslinie bildete (in ihrer definitiven Form viel dünner als die ursprüngliche Metaphysenverdichtung) könnte der sein, dass sich die Bleieinwirkung zu diesem Zeitpunkt mit einem zufälligen Stillstand im Wachstum kombinierte, weshalb dort eine stärkere Sklerose auftrat. Die alsdann bei jeder Untersuchung weiterhin vorhandene erhöhte Metaphysendichte könnte hauptsächlich durch eine reine Strahlenabsorption durch das Blei bedingt sein, welches noch nach 2 Jahren in den Gebieten, in denen eine Knochenneubildung stattfindet, akkumuliert ist.

Differentialdiagnose.

Es ist erklärlich, dass für eine Krankheit wie die Bleivergiftung, deren Auftreten bei Kindern vergleichsweise so wenig beachtet worden und deren Symptomatologie so wechselnd ist, das Risiko vorliegt, dass sie in vielen Fällen übersehen bzw. falsch diagnostiziert wird. Die abdominalen Symptome können bei ganz kleinen Kindern, wie bei dem hier vorliegenden Fall, Verdacht auf Pylorospasmus wecken. Ältere Kinder sind auf Grund von Appendicitis- oder Ileusverdacht operiert worden (Berger u. a. 1932). Die cerebralen Symptome haben wiederholte Male eine Operation auf Grund eines Verdachtes auf Tumor cerebri veranlasst (Bucy und Buchanan 1935). Das in vielen Fällen auftretende Bild einer Meningitis ist nicht nur in Japan (vergl. oben), sondern auch anderweitig fehlgedeutet worden als eine tuberkulöse Affektion. Mitunter hatte man Verdacht auf Spasmophilie oder Poliomyelitis; neuritische Paresen und Atrophien sind als progressive Muskeldystrophie angesehen worden etc. Denkt man aber an die Diagnose 'Bleivergiftung' und hat man Zugang zu den ausserordentlich wertvollen Hilfsmitteln wie genaue Blutuntersuchung, exakte Porphyrinanalyse und Skelettröntgen, so brauchten Fälle von Bleivergiftung kaum noch übersehen zu werden. Und wenn diese Untersuchungsmethoden systematisch bei allen Fällen mit unklaren abdominalen oder cerebralen Symptomen ausgenützt würden, hätte man sicher bedeutend öfter, als es nun der Fall ist, Gelegenheit, die Diagnose 'Bleivergiftung' zu stellen.

Prognose.

Bleivergiftung bei Kindern ist eine ernste Krankheit, deren Prognose sowohl quoad vitam als auch quoad sanationem mit Vorsicht beurteilt werden muss. Die Sterblichkeitszahlen variieren erklärlicherweise stark in verschiedenen Zusammenstellungen, sind jedoch oft sehr hoch. Umfassendes Material von mehreren Krankenhäusern mit zahlreichen Fällen von Encephalopathie zeigt eine Sterblichkeit von 20—30 % (Fuku-

SHIMA und MATSUMOTO 1928, MC KHANN und VOGT 1933, KASAHARA 1934, LEVINSON und ZELDES 1939).

Bei den Überlebenden wird der weitere Verlauf hie und da durch Rezidive kompliziert. Die im Knochengerüst lange Zeit verbleibenden, wenn auch sukzessive abnehmenden Bleidepots können im Zusammenhang mit Infektionen, schroffen Kostveränderungen etc. plötzlich aufs neue mobilisiert werden und heftige Vergiftungssymptome auslösen. Es sind Fälle beschrieben worden, bei denen derartige akute Symptome mehrere Jahre nach Aufhören der Bleizufuhr aufgetreten sind (BLACKMAN JR., LEVINSON und ZELDES). Nach dem Abklingen der Vergiftung bleiben in vielen Fällen ernsthafte Veränderungen bestehen, wie Atrophia cerebri, Hydrocephalus, psychisches Zurückbleiben, Epilepsie, Paresen und Blindheit. BUCY und BUCHANAN schätzen die Zahl der Encephalopathiefälle, die vollkommen wiederhergestellt worden sind, so wie unser Patient, auf „less than 50 per cent".

Therapie.

Während des akuten Stadiums sollte man nach AUB u. a. (1926) versuchen, die Ablagerung des Bleies im Knochengerüst dadurch zu beschleunigen, dass man Kalk in grossen Dosen gleichzeitig mit alkalisierender Kost gibt. In einem späteren Stadium sollte man den Patienten durch Perioden mit Salmiak und saurer Kost, evtl. auch Jodkalium „entbleien". Es hat nicht an kritischen Einwänden gegen die Therapie von AUB gefehlt. SHELLING (1932) kam auf Grund von Tierversuchen zu der Auffassung, dass eine phosphatreiche Kost wichtiger ist als eine Kalktherapie. SCHMITT und BASSE (1938), die bedeutende *Steigerungen* des Blutbleies nach intravenöser Kalkzufuhr beobachtet haben, warnen bestimmt davor, Kalk in grossen Dosen zu geben! Aber diesen Einwänden steht eine immer mehr erweiterte klinische Erfahrung gegenüber, wonach Kalkzufuhr im akuten Stadium von gutem Nutzen ist und oft die akuten Symptome kupiert. In letzter Zeit ist auch eine Behandlung mit grossen Dosen C-Vitamin vorgeschlagen worden (HOLMES und CAMPBELL 1939).

Kinder haben ja normalerweise eine verhältnismässig kalkreiche Kost, weshalb AUB (1935), was diese betrifft, die Möglichkeit zugibt, dass eine extra Zufuhr von Phosphat ad modum SHELLING wertvoll sein könnte. Eine „Entbleiung" in einem späteren Stadium mit Hilfe von saurer Kost etc. wird im allgemeinen für Kinder nicht als ratsam betrachtet; das Risiko für ein Rezidiv ernsthafter Symptome im Zusammenhang mit einem stärkeren Bleistrom ist allzu gross.

Bei schweren cerebralen Symptomen mit gesteigertem intrakraniellen Druck und Krämpfen hat man Injektionen mit hypertoner Zucker- oder Salzlösung intravenös bzw. Magnesiumsulfat intramuskulär empfohlen. BUCY und BUCHANAN schlagen bei schweren Fällen eine Druckentlastungsoperation vor.

Bei unserem Fall wurde zu Beginn Kalziumbromid und nach 14 Tagen Jodkalium in kleiner Dosis während einiger Wochen verabreicht. Es ist nicht möglich zu beurteilen, inwieweit der Verlauf von dieser Therapie beeinflusst worden ist. Die Vermehrung der basophil punktierten roten Blutk., die bei der Untersuchung eine Woche nach Einsetzen der Jodkaliumbehandlung konstatiert wurde, könnte auf eine prompte Erhöhung des „Bleistromes" deuten, sie kann aber auch direkt durch Jodwirkung bedingt oder rein zufällig gewesen sein.

Experimenteller Teil.

Ausgehend von den klinischen Beobachtungen wurde eine Anzahl Tierexperimente ausgeführt, die darauf abzielten, gewisse Fragen bezüglich der Bleivergiftung bei Individuen im Wachstumsalter zu beleuchten. Als Versuchstiere wurden bei diesen Experimenten Kaninchen in verschiedenen Altersgruppen verwandt (vergl. weiter unten). Die Blutuntersuchungen wurden mit den üblichen klinischen Methoden ausgeführt. Die basophil punktierten Zellen wurden in methanol-fixierten, methylen-blau-gefärbten Ausstrichpräparaten gezählt.

1. Sind Individuen im Wachstumsalter empfindlicher gegen Bleieinwirkung als Erwachsene?

Es wurde Blei durch tägliche subkutane Injektionen mit Bleiacetatlösung zugeführt. Diese enthielt 0.5—2.0 cg Blei per ccm und die zugeführten Bleimengen entsprachen 2.5 → 5.0 → 10.0 cg per kg Körpergewicht, also steigende Dosen im Verlaufe des Versuches. Die Injektionen wurden unter die Rükkenhaut abwechselnd auf der rechten und linken Seite gegeben. Gegen Schluss der Versuchszeit traten in mehreren Fällen lokale Hautnekrosen auf. Diese waren bei den jungen Tieren nicht mehr hervortretend als bei den erwachsenen. Zu dieser Versuchsserie wurden Tiere von 3 verschiedenen Altersgruppen benutzt: unter einem Monat alte, halbausgewachsene und ausgewachsene. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, reagierten die halbausgewachsenen Tiere auf die gleiche Art wie die Ausgewachsenen und können also mit diesen in eine Gruppe zusammengeführt werden. Eine Berechnung des Mittelwertes für die in der Anzahl stark begrenzten beiden Versuchsserien zeigt, dass die jungen Tiere der Bleieinwirkung ungefähr doppelt so rasch erlagen wie die älteren Tiere — Exitus nach im Durchschnitt 12 bzw. 23 Tagen. Die Bleimenge, die dabei zugeführt worden war, war per kg Körpergewicht und Tag berechnet bei den länger überlebenden, älteren Tieren im Durchschnitt etwas *grösser*. Die beim Exitus durchschnittlich zugeführte *totale* Bleimenge betrug bei den jungen Tieren 0.43 g/kg Körpergewicht, bei den halbausgewachsenen und ausgewachsenen 1.07 g/kg Körpergewicht.

Das Körpergewicht wies bei den Tieren im Wachstumsalter trotz der Bleieinwirkung im allgemeinen einen gewissen Anstieg während der Versuchszeit auf, bei verschiedenen Fällen jedoch bedeutend weniger, als man unter normalen Bedingungen hätte erwarten können. Das Blut wies durchweg eine Senkung der Hämoglobinwerte auf. Diese war im Durchschnitt etwas mehr markiert — 3.3 g % im Vergleich zu 2.0 g % —

Tabelle 2.

Versuchstier Nr.		Totale Bleimenge g/kg Körpergewicht	Tot nach Tagen	Gewicht (g)		Hgb. (g %)		$Hgb._E$ (g. 10^{-12})		Basophil punktierte Blutkörper max. %
				vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	
Junge	7.	0.23	10	280	350	10.0	9.0	0.23	0.24	19.8
	4	0.35	13	310	350	11.5	9.0	0.24	0.22	10.4
	3	0.43	18	300	390	11.9	8.7	0.24	0.19	7.4
	8	0.70	8	550	520	10.3	7.6	0.23	0.22	30.4
Halbausgewachsene	6	1.05	20	980	1,030	9.5	7.8	0.19	0.22	9.4
	5	1.10	21	970	980	11.2	9.0	0.18	0.21	5.6
Ausgewachsene	1	0.70	33	2,350	2,750	12.7	7.8	0.22	0.18	1.6
	2	0.95	17	2,300	2,060	12.2	8.0	0.18	0.21	4.8
	9	1.15	26	2,860	2,990	10.3	7.2	0.22	0.20	23.2
	10	1.25	19	2,300	2,520	10.6	7.6	0.21	0.20	1.8
	11	1.30	27	2,850	3,120	9.5	5.9	0.21	0.21	21.9

Anm.: $Hgb._E$ = Durchschnittl. Hgb. per rot. Bk.

Bleivergiftungsversuch. Drei verschiedene Altersgruppen: Kürzlich entwöhnte Junge, halbausgewachsene Tiere und ausgewachsene Tiere. Subkutane Injektionen von Bleiazetat in Dosen entsprechend 2.5 → 5.0 → 10.0 cg Blei/Tag per kg Körpergewicht gerechnet.

bei den ausgewachsenen Tieren, für welche die Zeit der Bleieinwirkung vor dem Exitus letalis länger war. Die Anämie war normochrom, für das gesamte Material belief sich die Hgb/E (Durchschnittsmenge Hgb per rotem Blutk.) sowohl bei Beginn als auch am Ende des Versuches auf im Durchschnitt 21 (= Färbeindex 0.67). Bei einem Kontrollmaterial hatten die Verfasser früher den Wert 20.1 erhalten. Die individuellen Max.-Werte für die basophil punktierten roten Blutk. zeigten eine grosse Streuung, bei den jungen Tieren von 7.4—30.4 %, bei den halbausgewachsenen und ganz ausgewachsenen von 1.6—23.2 %. Zahlenmässig gesehen war die Reaktion stärker bei den jungen Tieren, mit einem Mittelwert von 17.0 % im Vergleich zu 9.8 % bei den älteren Tieren. Bei einem und demselben Tier änderten sich die Werte für die basophil punktierten Zellen oft stark von einem Tag auf den andern, nicht immer waren sie ante mortem am höchsten. Bei den jungen Tieren war die Reaktion der basophil punktierten Zellen umso stärker, je rascher letal der Verlauf war. Bei den ausgewachsenen Tieren wurde kein derartiger Zusammenhang beobachtet. Es fand sich auch in keiner der Gruppen eine Korrelation zwischen einer Anämietendenz und der max. Anzahl basophil punktierter Zellen.

2 typische Versuche werden im Diagramm (Abb. 4 und 5) gezeigt.

Mehrere der Versuchstiere zeigten nach einer Zeit Nervensymptome in Form von Extremitätenklonus und Paresen. Die Paresen wurden sowohl in den Hinterbeinen als auch in den Vorderbeinen beobachtet, bisweilen waren sie vorherrschend unilateral. Es konnte nicht festgestellt werden, dass die Nervensymptome bei den jungen Tieren stärker oder häufiger waren als bei den ausgewachsenen. Nachdem die Bleieinwirkung hervorgetreten war, zeigten sämtliche Versuchstiere ferner eine Tendenz zu Diarrhoe, möglicherweise auch zu erhöhter Diurese (vgl. Harnack 1878; Mosse 1903).

Ursprünglich war es unsere Absicht, bei den jungen Tieren auch die Entwicklung der „Bleilinien" im Knochengerüst zu verfolgen. Dies glückte indessen nicht. Überzeugende Verdichtungs-

kg Körpergewicht gerechnet.

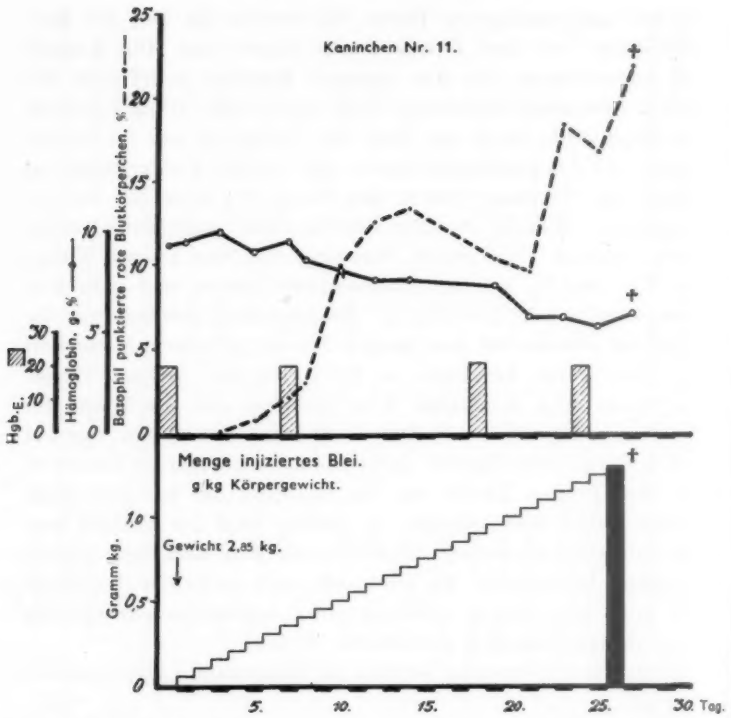


Abb. 4. *Bleivergiftungsversuch.* Ausgewachsenes Tier. Exitus nach 27 Tagen. Totale injizierte Bleimenge: 1.30 g per kg Körpergewicht. Hgb.E = Mittlerer Erythrozyten-Hgb-Gehalt.

zonen in den Metaphysengebieten traten bei keinem der Tiere hervor, obwohl die Zeit zwischen der beginnenden Vergiftung und dem Exitus in mehreren Fällen nahezu 3 Wochen betrug, was bei der starken Bleiwirkung bei den rasch wachsenden Tieren hätte ausreichend sein dürfen. CAFFEY (1931) hat sowohl bei Kaninchen als auch bei Meerschweinchen die gleiche Erfahrung gemacht. Inwieweit dieses bemerkenswerte Verhalten darauf beruht, dass das Blei bei diesen Tieren nicht in der gewöhnlichen Art im Knochengerüst abgelagert wird, oder dass das Knochengerüst nicht mit der dabei gewöhnlichen Sklerose der Metaphysen reagiert, muss bis auf weiteres offen gelassen werden.

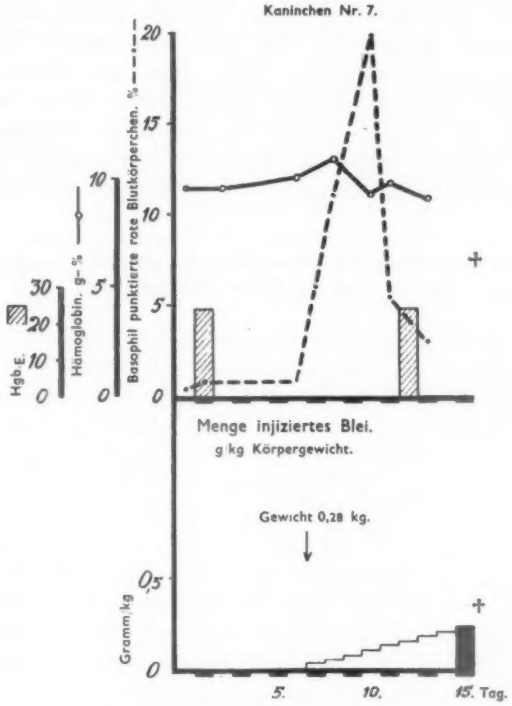


Abb. 5. *Bleivergiftungsversuch.* Junges. Exitus nach 10 Tagen. Totale injizierte Bleimenge: 0.28 g per kg Körpergewicht. Hgb.E = Mittlerer Erythrozyten-Hgb.-Gehalt.

Verschiedene Verfasser haben zu der Frage Stellung genommen, ob die Empfindlichkeit gegen Blei bei jungen Personen im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedlich ist. In Arbeiten der letzten Jahre wird im allgemeinen festgestellt, dass Kinder bedeutend empfindlicher gegen die Bleieinwirkung seien (Mc Khann und Vogt 1933; Columbe 1939; Akelaitis 1941; Wiedemann 1942), aber ältere Forscher (Dufour-Labastide 1902; Schwenkenbecher 1914) haben eine genau entgegengesetzte Auffassung vertreten.

Es sind früher keinerlei Versuche gemacht worden, die

Frage des Einflusses des Alters auf die Bleiempfindlichkeit experimentell anzugreifen. Die hier aufgezeigten Resultate bei Tierversuchen sprechen dafür, dass eine *Bleivergiftung durch starke Bleidosen bei ganz jungen Tieren rascher zum Tode führt als bei solchen im mehr vorgeschrittenen Wachstumsalter oder bei Ausgewachsenen*, obwohl keine augenscheinlichen Verschiedenheiten bezüglich der cerebralen Symptome hervortraten.

2. Können Symptome von Bleivergiftung bei saugenden Jungen ausgelöst werden, wenn die Mutter bleivergiftet ist?

Eine Kaninchenmutter wurde vom 10. Tag nach der Niederkunft an täglich mit Injektionen von Bleiacetat behandelt (2.5 cg Blei/kg Körpergewicht). Ihr Hgb. sank dabei innerhalb von 14 Tagen von 10.6 auf 6.7 g %, gleichzeitig stiegen die basophil punktierten Zellen auf 6.6 %. Die 7 Jungen wurden vom 11. Lebenstage an untersucht. Sie wogen da 80—135 g, durchschnittlich 110 g. Sie wurden bis zum 20. Tage nur mit Muttermilch ernährt, während ungefähr einer weiteren Woche mit Zugabe von Grünfutter, Hafer etc. Die während der Zeit zwischen dem 11. und dem 28. Tage beobachteten Veränderungen bei den jungen Tieren, bezüglich des Gewichtes, des Hämoglobins und der basophil punktierten roten Blutk. sind in Tab. 3 weiter unten zusammengestellt.

Aus Tab. 3 geht hervor, dass die Gewichtszunahme bei diesem Wurf bedeutend schlechter war als bei den Kontrolltieren. Dies konnte jedoch sowohl auf einer verschlechterten Milchversorgung durch das vergiftete Muttertier beruhen, als auch auf wirklicher Intoxikation bei den Jungen. Die Hgb.-Werte zeigten einen Niedergang, der durchschnittlich bedeutend grösser war als der physiologische, bei den Kontrolltieren beobachtete. Die basophil punktierten roten Blutk. wiesen dagegen einen Wert auf, der nicht mit Sicherheit als erhöht betrachtet werden kann, denn schon normale Kaninchenjunge haben während der ersten Lebenszeit basophil punktierte rote Blutk. in bisweilen bedeutender Anzahl (vergl. Tab. 3). Gegen Schluss der Versuchszeit bzw. während der

ersten Zeit danach wiesen 3 der 7 Jungen deutliche Zeichen von Paresen der Extremitäten auf.

Es ist früher sowohl klinisch als auch experimentell aufgezeigt worden, dass Blei ausser mit Fäzes und Urin auch mit der Milch ausgeschieden wird. Japanische Forscher (Hirai 1926, Kasahara und Nosu 1933) fanden Werte bis hinauf zu 80 γ % in der Milch bei bleivergifteten Frauen bzw. 145 γ % bei bleivergifteten Tieren (Ziegen). Die Konzentration des Milchbleies ist folglich von gleicher Grössenordnung wie die des Blutbleies. Bei dem einen oder anderen Fall findet man bedeutende, nicht immer parallel verlaufende Veränderungen, sowohl individuell als auch von Tag zu Tag bei ein und demselben Individuum. Das Blei kann in die Milch übergehen, auch wenn die Bleiexposition nur in der Benutzung von Bleischutz bei wunden Brustwarzen bestanden hat (Bass und Blumenthal 1939), möglicherweise auch nach einer Bleisalbenbehandlung von gesunden Brustwarzen (Tierversuche von Kasahara und Nosu). Hört die Bleiexposition auf, so kann das schon vom Körper aufgenommene Blei weiterhin in Wochen und Monaten mit der Milch abgesondert werden (Kasahara und Nosu; Bass und Blumenthal).

Es wurde zum Teil von „congenitaler Bleivergiftung" gesprochen (Dufour-Labastide 1902; u. a. Kato 1933). Akute Bleivergiftung führt zum Abort, aber bei einer mehr allmählichen Intoxikation der Mutter könnte das Blei den Fötus via Placenta beeinflussen, ohne ihn zu töten. In dem Maße, in dem sichere Symptome für eine Vergiftung bei Kindern vorgelegen haben, kann offenbar eine post partum einsetzende Bleieinwirkung durch die Milch zu deren Entstehen beigetragen haben.

Die japanischen Forscher sind der Ansicht, dass die zahlreichen Fälle von Bleivergiftung bei den Brustkindern in ihrem Lande im wesentlichen auf der Bleieinwirkung durch die Milch beruhen. Eine gleichzeitige Einwirkung durch die bleihaltigen Salben direkt auf die Kinder kann man jedoch kaum ausschliessen.

Bei dem hier wiedergegebenen Tierversuch kann die Bleieinwirkung nur durch die Milch stattgefunden haben; eine Koprophagie der Fäzes des Muttertieres kam nicht vor. Offenbar hat das Milchblei allein genügt, um eine Vergiftung bei den Jungen hervorzurufen. Die basophil punktierten roten Blutk. wiesen zwar keine sichergestellte Steigerung auf, aber die Hämoglobinwerte zeigten eine Reduktion, die das Physiologische wesentlich unterschritt, und — was noch auffälliger war — bei wenigstens 3 von 7 Fällen traten deutliche Paresen auf. *Eine Bleivergiftung kann also bei Jungen, die gesäugt werden, allein auf dem Wege über die Milch auftreten, wenn das Muttertier vergiftet ist.*

3. Führt die Behandlung der Brustwarzen mit bleihaltiger Salbe im Tierversuch zu Vergiftungssymptomen bei den Jungen?

Die Zitzen eines weiblichen Kaninchens wurden vom 9. Tage nach der Niederkunft an mit Bleiessigsalbe bestrichen (2.1 % Blei in Form von basischem Bleiacetat). Auf jede Zitze wurde Salbe in Grösse einer halben Erbse aufgetragen. Nach 2—3 Minuten Einmassierens wurde der noch auf der Haut sitzende Überschuss abgetrocknet. Die Behandlung wurde vom 9. bis zum 26. Tage durchgeführt. Das Muttertier zeigte im Laufe des Versuches keine allgemeinen Vergiftungssymptome (vergl. Süssman 1922).

Die 9 Jungen wurden von ihrem 9. Lebenstage an untersucht. Sie wogen da 70—85 g, im Durchschnitt 80 g. Die Jungen lebten bis zum 21. Tag nur von Muttermilch, und während ungefähr einer weiteren Woche mit Zugaben von Grünfutter, Hafer etc. Die vom 9. bis 28. Lebenstage bei den Jungen beobachteten Veränderungen bezüglich Gewicht, Hämoglobin und basophil punktierter roter Blutk. sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, war die Gewichtszunahme auch bei dieser Gruppe schlechter als bei den Kontrolltieren. Der Allgemeinzustand der Mutter war gut, aber es ist schwer zu entscheiden, inwieweit die Milchabsonderung trotzdem

Tabelle 3.

	Gewichtszunahme während der 2. — 4. Lebenswoche (g)			Hgb.-Herabsetzg. während der 2. — 4. Lebenswoche (g %)			Basophil punktierte rote Bk. während der 2.—4. Lebenswoche (Individ. max.-%)		
	Min.	Max.	Med.	Min.	Max.	Med.	Min.	Max.	Med.
(1) Normaltiere . . (8 Junge; für basoph. punkt.: 15 Junge)	170	205	190	0	3.0	1.2	0.3	7.0	1.1
(2) Bleivergift. Mutter (7 Junge)	110	160	130	0	5.3	4.4	0.4	5.6	1.8
(3) Mit Bleisalbe behandelte Zitzen (8 Junge)	120	175	150	0.3	4.5	2.3	2.2	15.6	5.7

Gewichtszunahme, Hämoglobinherabsetzung und Maximalwerte für basophil punktierte rote Blutkörperchen bei jungen Kaninchen, die von einem bleivergifteten Muttertier gesäugt werden (2) bzw. von einem Muttertier, dessen Zitzen mit Bleisalbe behandelt waren (3), verglichen mit den entsprechenden Werten beim Normaltier (1). — Min.-Werte, Max.-Werte und Mediane für jeden Wurf.

durch die Manipulationen mit den Brustwarzen beeinflusst gewesen sein kann. Wenn man das Verhalten der Blutwerte betrachtet, ist es jedoch wahrscheinlich, dass die Jungen unter Bleieinwirkung standen. Das Hämoglobin sank durchschnittlich 2.3 g % verglichen mit 1.2 g % bei den Kontrolltieren, und die basophil punktierten roten Blutk. zeigten 5.7 % Mittelwert verglichen mit 1.1 % bei den Kontrollen. Wenn die Serie auch nicht gross genug war, um eine statistische Bewertung der Resultate zu gestatten, dürfte man doch mit recht grosser Wahrscheinlichkeit davon ausgehen können, dass es sich um eine wirkliche Differenz handelt. Bemerkenswert war, dass die Jungen in dieser Gruppe (3) trotz der verhältnismässig kräftigen Reaktion der basophil punktierten roten Blutk. keine der neurologischen Symptome aufwiesen, die bei der vorhergehenden Gruppe (2) auftraten.

Es wird im allgemeinen behauptet (vergl. Aub u. a. 1926), dass eine Resorption von Blei durch die intakte Haut nur stattfinden könne, wenn das Blei als lipoidlösliche Verbindung vorliegt, wie bei dem hochtoxischen Bleitetraäthyl. Wenn das richtig ist, müssen die Vergiftungssymptome bei den Jungen im vorliegenden Versuch darauf beruht haben, dass die Jungen das Blei von der Brustwarzenhaut direkt aufgesogen haben. Erst nach Durchführung des Versuches lernten wir die Arbeit von Kasahara und Nosu (1933) kennen, deren Resultate darauf hindeuten, dass das Blei auch bei Behandlung intakter Zitzen mit gewöhnlichen Bleisalben resorbiert und dann mit der Milch ausgeschieden werden kann. Wenn diese Beobachtung richtig ist, könnte die Bleiübertragung auf die Jungen in dem hier referierten Versuch sowohl durch das direkte Aufsaugen von der Haut als auch durch die Milch stattgefunden haben. Das wesentliche ist jedoch, dass unser Versuch zeigt, dass *kräftige Bleisalbenbehandlung im Tierexperiment, auch wenn die behandelten Brustwarzen unverletzt sind, Vergiftungssymptome bei den Jungen hervorrufen kann.* Bei wunden Brustwarzen dürfte das Risiko für eine Vergiftung natürlich noch grösser sein.

Verwendung von bleihaltigen Salben und Brustwarzenschutz.

Bleihaltige Salben und noch mehr Brustwarzenschutz aus Blei werden weiterhin in sehr grossem Ausmasse von stillenden Müttern bei Rhagaden und Verletzungen an den Brustwarzen benutzt. Wir müssen im Hinblick auf eigene Beobachtungen und die anderer Verfasser fragen: Wie kann es kommen, dass diese Behandlung nicht öfter Anlass zu Vergiftungen bei Kindern gibt? Ist es etwa so, dass beim Menschen nur bestimmte, sehr empfindliche Individuen betroffen werden? Oder werden vielleicht viele Fälle von Bleivergiftung übersehen, weil die Ärzte nicht auf das Vorkommen der Krankheit eingestellt sind? Sowohl das eine wie auch das andere ist möglich. Es ist wahrscheinlich, dass die Bleisalbe und die Bleihütchen erst nach längerer Behandlung Anlass zu

einer Vergiftung geben, es sei denn, dass sie mit grosser Fahrlässigkeit verwandt werden, ausreichende Waschung konsequent unterlassen wird etc. Aber auch bei langer oder nachlässiger Behandlung muss man damit rechnen, dass nur bestimmte Kinder mit schweren Symptomen erkranken, was damit zusammenhängt, dass die Empfindlichkeit gegen eine Bleieinwirkung so grosse individuelle Unterschiede zeigt (vergl. auch BELL u. a. 1925, WALDENSTRÖM 1942). Aber die Bleivergiftung bei Kindern ist auch für den diagnostizierenden Arzt ein heimtückisches Übel, auch sie ist ein „grand similateur" und sicher werden viele Fälle auch auf Spezialabteilungen verkannt und falsch diagnostiziert. Dies gilt natürlich ganz besonders bei solchen Fällen, bei denen die Intoxikation nicht soweit ging, dass die alarmierenden cerebralen Symptome auftraten. Die Anamnese gibt selten direkte Anhaltspunkte, der Bleisaum fehlt in den ersten Lebensjahren und die Erhöhung der basophil punktierten Zellen kann ausbleiben. Mehr systematische Untersuchungen mit Porphyrinanalyse und Knochenröntgen bei Kindern mit lästigem Erbrechen oder Krämpfen könnten sicher dann und wann unerwarteter Weise eine Bleivergiftung als Krankheitsursache enthüllen.

Die Tatsache, dass es bis jetzt nur bei einer begrenzten Anzahl Fälle direkt bewiesen werden konnte, dass Bleisalben und Bleihütchen eine Bleivergiftung verursacht haben, kann deren weitere Verwendung nicht rechtfertigen. Es genügt zu wissen, dass es das Risiko für eine Bleivergiftung gibt. Denn wie wir gesehen haben, ist die Bleivergiftung bei Kindern eine schwere Krankheit mit hoher unmittelbarer Mortalität und bei vielen der überlebenden Fälle mit ernsthaften cerebralen Folgesymptomen. Es sind ja auch weder Bleihütchen noch Bleisalbe unentbehrlich. Die ersteren können aus anderem Material, evtl. Aluminium oder Bakelit[1] hergestellt werden, die letztere kann durch andere Salben ersetzt werden, je nach den Umständen durch Borsalbe, Burowsalbe oder Lapissalbe.

[1] Die Firma Stille-Werner, Stockholm, hat für uns Brustwarzenhütchen aus Aluminium angefertigt, die während des letzten Halbjahres mit gutem Erfolg angewandt wurden.

Zusammenfassung.

1. Im *klinischen Teil* wird über das Krankheitsbild der Bleivergiftung bei Kindern berichtet und zwar im Anschluss an einen Fall — einen 2 Monate alten Knaben, der durch Behandlung der Rhagaden an der Brustwarze der Mutter mit Bleiessigsalbe vergiftet worden war. Die Verschiedenartigkeit des Symptombildes der Bleivergiftnng bei Kindern und Erwachsenen wird hervorgehoben. Die 5 Kardinalsymptome bei Kindern: Erbrechen, Krämpfe, Blutveränderungen, Porphyrinurie und „Bleilinien" im Knochengerüst, werden eingehend behandelt.

2. Im *experimentellen Teil* wird über Bleivergiftungsversuche an Kaninchen berichtet. Diese zeigten,

a) dass die ganz jungen Tiere den starken Bleidosen rascher erlagen als die ausgewachsenen,

b) dass eine Bleivergiftung der Mutter auf dem Wege über die Milch Vergiftungssymptome bei den Jungen hervorrufen konnte,

c) dass eine Bleisalbenbehandlung der Zitzen des Muttertieres zu Vergiftungssymptomen bei den Jungen führen konnte.

3. Die klinischen und experimentellen Beobachtungen berechtigen zu dem Schlußsatz, dass *bleihaltige Salben bzw. Warzenschutz aus Blei auf Grund des Vergiftungsrisikos für die Kinder nicht mehr für stillende Mütter angewandt werden sollten.* Sie können durch bleifreie Salben bzw. Aluminiumschutz ersetzt werden.

Schrifttum.

AKELAITIS, A. J., 1941: J. Nerv. & Ment. Dis., *93*: S. 313–332. — AUB, J. C., 1935: J. A. M. A., *104*: S. 87–90. — AUB, J. C., FAIRHALL, L. T., MINOT, A. S. und REZNIKOFF, P., 1926: Lead Poisoning. Medicine Monographs Vol. VII. Baltimore, 265 S. — BAADER, E. W., 1931: Gewerbekrankheiten. Berlin. 144 S. — BÄLZ, zit. v. Kato 1932. — BARTH, E., 1931: Virchows Arch. f. path. Anat., *281*: S. 146–151. — BASS, M. H. und BLUMENTHAL, S., 1939: J. Pediat., *15*: S. 724–732. — BEHRENS, B. und BAUMANN, A., 1933–34: Ztschr. f. d. ges. exper. Med., *92*: S. 251–264. — BELL, N. B., WILLIAMS,

W. R. und CUNNINGHAM, L., 1925: Lancet II: S. 793–800. — BENTSÁTH, A. und VARGA, S., 1940: Dtsch. med. Wchnschr., *66*: S. 1194–1195. — BERGER, W., STUDENY, O. und ROSEGGER, F., 1932: Wien. klin. Wchnschr., *45*: I: S. 586–589. — BIEMOND, A. und VAN CREVELD, S., 1940: Acta pædiat. *27*: S. 51–62. — BJÖRKMAN, S. E., 1941: Acta med. Scand., *108*: S. 568–579. — BLACKMAN JR., S. S., 1937: Bull. John Hopkins Hosp., *61*: S. 1–62. — BOUCHUT, 1875, zit. v. Dufour-Labastide. — DE BRUIN, M., 1932: Ztschr. f. Kinderh., *53*: S. 309–320. — BUCY, P. C. und BUCHANAN, D. N., 1935: J. A. M. A. *105*: S. 244–250. — CAFFEY, J., 1931: Radiology, *17*: S. 957–983, — CAFFEY, J., 1937: Am. J. dis. Child. *53*: S. 56–78. — COLUMBE, J., 1939: Arch. de méd. d. enf., *42*: S. 103–106. — DUFOUR-LABASTIDE, A., 1902: L'intoxication saturnine chez l'enfant. These de Paris. 136 S. — FALKEMO, K., 1941: Nord. Med., *12*: S. 2835–2840. — FINDLAY, L. 1935, zit. v. Bass und Blumenthal. — FRIEDBERG, E., 1922: Arch. f. Kinderh., *71*: S. 25–30. — FUKUSHIMA, M. und MATSUMOTO, H., 1928: Orient. J. dis. Infants, *3*: S. 27–31. (Ref. Z.bl. f. Kinderh.) — GELMAN, J., 1929: Deutsch. Arch. f. klin. Med., *163*: S. 1–13. — VAN GOIDSENHOVEN, F., HOET, J. und LEDERER, J., 1938: Rev. belge sc. méd., *10*: S. 177–190. — GORTER, E., 1933–34: Maandschr. v. kindergeneesk., *3*: S. 135–144. — HARNACK, E. 1878: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *9*: S. 152–225. — HAVERFIELD, W. T., BUCY, P. C. und ELONEN, A. S., 1940: J. A. M. A., *114*: S. 2432–2437. — HESSELMAN, B. H., 1942: Svenska läk.-tidning, *39*: S. 1102–1107. — HIRAI, I., 1923: zit. v. Kato, 1932. — HIRAI, I., 1926: zit. v. Kasahara und Nosu. — VON HOVE, 1889: zit. v. Holt. — HOLM, O. F., 1942: Acta radiol., *23*: S. 549–561. — HOLMES, H. N., CAMPBELL, K. und AMBERG, E. J., 1939: J. Lab. & Clin. Med., *24*: S. 1119. — HOLT, L. E., 1923: Am. J. Dis. Child., *25*: S. 229–233. — KASAHARA, M., 1934: Ztschr. f. Kinderh., *56*: S. 186–193. — KASAHARA, M. und HIROSHIMA, H. 1932: Ztschr. f. Kinderh. *53*: S. 587–596. — KASAHARA, M. und NAGAHAMA, M., 1936: Folia haemat.., *56*: S. 221–224. — KASAHARA, M. und NOSU, S., 1933: Ztschr. f. Kinderh., *55*: S. 577–582. — KATO, K., 1932: Am. J. Dis. Child., *44*: S. 569–591. — KATO, K., 1933: J. A. M. A., *101*: S. 1135 (Aussprache). — KEHOE, R. A., 1933: J. A. M. A., *101*: S. 1135 (Aussprache). — KEHOE, R. A., THAMANN, F. und CHOLAK, J., 1933: J. of Indust. Hyg., *15*: S. 257–272. — KOELSCH, F., 1935: Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. 1, Jena, 634 S. — KOWALOFF, I., 1941: Am. J. Dis. Child., *61*: S. 547–556. — LEVINSON, A. und ZELDES, M., 1939: Arch. Pediat., *56*: S. 738–748. — LOMHOLT, S., 1930: J. Pharmacol. & Exper. Therap. *40*: S. 235–245. — MCKHANN, CH. F. und VOGT, E. C., 1933: J. A. M. A., *101*: S. 1131–1135. — MOSSE, M., 1903: Ztschr. f. klin. Med., *50*: S. 62–69. — NORTON, N. R., 1922: Internat. Clin., *4*: S. 231–233. — PARK, E. A., JACKSON, D. und KAJDI, L., 1931: Am. J. Dis. Child., *41*: S. 485–499. — PARK, E. A., JACKSON, D., GOODWIN, T. C. und KAJDI, L., 1933: J. Pediat. *3*: S. 265–298. — PUTNAM, 1890: in Keating: Cyclopaedia of the Diseases of Children, vol. IV (zit. v. Dufour-Labastide). — RABINOWITCH, I. M., DINGWALL, A. und

MACKAY, F. H., 1933: J. Biol. Chem., *103*: S. 725–732. — RAPOPORT, M. und KENNEY, A. S., 1939: J. A. M. A., *112*: S. 2040–2042. — RAPOPORT, M. und RUBIN, M. I., 1941: Am. J. Dis. Child., *61*: S. 245–255. — ROUSSEL, 1898: zit. v. Holt. — SCHILLING, V., 1922: Ztschr. f. d. ges. exper. Med., *30*: S. 446. — SCHMIDT, F. und BASSE, W., 1938: Deutsch. Arch. f. klin. Med., *182*: S. 193–199. — SCHWENKENBECHER, A., 1914: München. med. Wchnschr., *61*: I: S. 352–354. — SOBEL, A. E., YUSKA, H., PETERS, D. D. und KRAMER, B., 1940: J. Biol. Chem., *132*: S. 239–265. — STARKENSTEIN, E., 1929: in Starkenstein-Rost-Pohl: Toxikologie, Berlin, 532 S. — TANQUEREL DES PLANCHES, 1840: zit. v. Dufour-Labastide. — TAEGER, H., 1938: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh., *54*: S. 459–526. — TOMPSETT, S. L. und ANDERSSON, A. B., 1941: Biochem. J., *35*: S. 48–51. — VAHLQUIST, B. und WALDENSTRÖM, J., 1939: Nord. med., *2*: S. 1448–1451. — VOGT, E. C., 1930: Am. J. Roentgenol., *24*: S. 550–553. — WALDENSTRÖM, J., 1942: Svenska läk.-tidning., *39*: S. 3151–3162. — WELLER, C. V. und CHRISTENSEN, A. D., 1925: Arch. of Neurol. and Psychiatr. *14*: S. 327–345. — WHITBY, L. E. H. und BRITTON, C. J. C., 1933: Lancet, *111*: I: S. 1173–1176. — WIEDEMANN, H.-R., 1942: Ztschr. f. Kinderh., *63*: S. 213–250. — WILLIAMS, H., SCHULZE, W. H., ROTHSCHILD, H. B., BROWN, A. S. und SMITH JR., F. R., 1933: J. A. M. A., *100*: S. 1485–1489. — WILCOX, H. B. und CAFFEY, J. P., 1926: J. A. M. A., *86*: S. 1514–1516.

FROM ULLEVÅL HOSPITAL, EPIDEMIC WARD. OSLO. CHIEF: P. M. HOLST. M. D.

Erythema Infectiosum.

By

GUDRUN BOYSEN.

From the month of August 1942 up till January 1943 we have had the opportunity of seeing at Ullevål Hospital in the epidemic ward a number of caces of erythema infectiosum. This disease has not been previously described in Norway; few publications are available from the other Scandinavian countries, and it must be considered as unknown to most Scandinavian physicians. It is absolutely mild, no complications result, and is in itself insignificant. But it is of interest to describe it more accurately, as it easily may be misjudged, and cause needless hospital admission.

According to the Bulgarian MILANA KASAROWA's paper »Zur ältesten Geschichte des sogenannten Erythema Infectiosum», which appeared in 1931, the disease was first decribed by the English dermatologist Robert Willan. He describes it under the title Rubeola sine catarrho in »Reports on the Diseases», London 1799. He does not here describe the exantheme, but somewhat later he gives a convincing reproduction in »Cutaneous Diseases» by Willan and Bateman, which appeared in London the year 1840. In all other papers, European as well as American, an Austrian by the name of TSCHAMER is credited to have described the facies morbi for the first time. In 1889 he mentions 30 cases of an exanthematic disease which he had not seen previously, and calls it Örtliche Rötheln. During the following years various publications appear in Austria and Germany; GUMPLOWICZ in 1891 with 17 cases; ADOLF TOBEITZ in 1896 and 1898. Tobeitz interprets the disease as Rubeola

and demonstrates it as such at an intern congress in Moscow in 1896. His superior, professor ESCHERICH holds that it must be an individual disease, an opinion which he holds up to 1909, when he, in contradistinction to all others, maintains that it is a special form of erythema multiforme! In 1899 G. STICKER publishes a description of an epidemic in Giessen. He gives a complete description of the eruption, separates the disease distinctly from the other exanthematic diseases, and gives it the name of erythema infectiosum, which now is generally accepted. From this period on many papers appear on the subject. In 1899 we have A. SCHMID's, in 1902 by FEILCHENFELD, 1904 by ESCHERICH, 1904 by POSPISCHILL, 1904 ALFRED HEIMANN, 1904 PLACHTE, 1910 MICHALOWICZ, 1915 TOBLER with 66 cases, which thus far represent the greatest number of cases which had been referred, 1913 TUGENDREICH, 1916 NAEGELI, 1916 HOFFMANN, 1930 ZAPPERT, 1933 JOSEF ZIKOWSKY with 79 cases and 1936 ARNOLD ORGLER.

The first paper in France are by MOUSSOUS. In 1906 he mentions 3 cases; CHEINISSE discribes 5 cases in 1915. Further, several cases in Switzerland are referred to. One author in Holland: HANNEMANN 1926, Italy: TACCONE 1927, Bulgaria: KASAROWA in Tatar 1931, Turkey: IHSAN HILMI 1931, and Rumenia: RUSESCO and MARACINEANU with a larger synoptic work in 1934.

In America the disease seems to have been rare, if one is to judge by the publications available. SHAW's is the first; in 1905 he describes an epidemic which he has had the opportunity of seeing during a visit in Vienna the previous year. In 1919 he describes 37 cases which dr. BRAUER in New York had reported to him. Subsequent American publications: JOHN ZAHORSKY in 1924 mentions 9 cases, HERRICK 74 cases in 1926, and LAWTON and SMITH 97 cases in 1931, up til now the largest epidemic referred to, and JOHN MOTT RECTOR 77 cases in 1939.

From Scandinavia information is scarce. According to KISSMEYER the disease is for the first time described in Denmark in 1916 by FÖNS; in 1933 by KISSMEYER with 10 cases, in 1934

by E. Bohn Jespersen and in 1935 by Stage with 23 cases. In this last publication, however, there are several cases where the correctness of the diagnosis may be disputed. Two papers are available from Sweden. In 1925 Ebbe Petrén makes mention of an epidemic in Malmö and Scania, and Sture Siwe publishes a paper on a nosocomial epidemic of 12 cases from the University hospital in Lund. Several of his cases differ at considerable points from the typical (great contageousnes, high temperatures, atypical location of the eruption, unusual tendency of recidivity) and do not seem quite convincing.

There are strikingly many publications from Germany and Austria; thus there is reason to believe that the disease is more frequent in these countries than it is in other places. It is probable that the epidemic we now have had the opportunity of seeing in this country may be set in connection with the German occupation. It would have been even more obvious if the disease never previously had been described in this country. This, however, is not so, as prosector Hval, Ullevål Hospital, has told me that he has seen some cases at the dermatologic ward of the Rikshospital during the period 1932—1934.

Before the denomination erythema infectiosum was generally accepted, the disease had a number of different names: Örtliche Rötheln, megalerythema epidemicum, erythema variabile, erythema simplex marginatum, erythema contagiosum, Ringelrötheln, Grossflecken, Kinderrothlauf. French: Mégalérythem épidémique, cinquiême maladie. English: Fifth disease, megalerythema. Italia: Quinta malattia.

Prodromal symptoms are often completely lacking, at other times a feeling of illness occurs — laxness, lack of appetite, slight dysphagia and at times sickliness and vomiting. The temperature is generally normal, rarely above 38°.

The most important symptom of the disease is the eruption. With small variations it has been described practically identically in the different papers on the subject. Nothing essentially new has been added to G. Sticker's classical description from 1899, which was published in »Die ärtzliche Praxis», and

eleborately cited in the work of the Romanians Rusesco and Maracineanu.

The eruption begins in the face, with flat macles that soon spread out to a continuous erytheme which covers both cheeks and often meets across the nose ridge, forming a figure somewhat like a butterflywing. The skin feels blistered and warm. The erytheme is encircled by a sharp red border zone, and may resemble erysipelas. The perioral triangle usually goes free. Towards the ears, on the chin and forhead the erytheme often dissolves into string-like bands. The eruption is easily overlooked in the face, as it is interpreted as »rosy cheeks». When it has existed for some time (3—4 days according to Lawton and Smith), it becomes of a cyanotic color. This is most pronounced in cases of strong eruptions. The same day on which the eruption appears on the face, or in the course of a few days, the same macles occur symmetrically in other parts of the body with several places of predilection. Primarily on the streching side of the upper extremities, especially the over-arm, next on the under-arms and thighs, less on the back of the hands and on the fingers, less marked on the legs, never on planta or palma. On the trunk the eruption usually is scarce, and often does not appear at all; it consists here of widely scattered isolated macles. It seems to have a special predilection for the seat, where it generally takes on a more papulous aspect; and is usually well developed in the axillar folds and across the elbows, if the eruption appears in these places. On the extremities the macles rapidly grow through the confluxions. Simultaneously a bleaching takes place in the central parts of the eruption and leaves the skin a yellowish-brown, then grayish, then cyanotic color; eventually it retains it natural tinge. The progress in the periferous parts is marked by a sharp red border zone forming the most perfect garland-shaped figures. The macles may in part flow together to large continuous erythemaous zones that for ex. may cover the whole over-arm; after a certain period of time they become slightly bluish in color, often with a red border zone. When the eruption is about to disappear, the skin often acquires a marbled

appearance. Typical for this exantheme is that it varies greatly, not only case for case, but, in the individual instances, from hour to hour. Even while one looks at it, it may disappear, only to reappear later as for example in consequence of a thermic irritant. It therefore seems very artificial when HERRICK describes in detail how the eruption developes from one part of the body to the next in a specific order of occurrence, and when he and TOBLER separate several different stages of the disease.

POSPISCHILL has described a peculiar variation of the eruption which he calls the scarlatinoid form. In these cases the resemblance with scarlatina is so great that the diagnosis can not be made before the garland-formed figures appear.

The eruption lasts from 3 to 21 days (GLANZMANN), from 6 to 10 (SHAW). Some authors report recidive up to 1 month after the eruption disappeared for the first time (FLEISCHER, TRIPKE, TOBLER, HERRICK). STURE SIWE even sees 4 recidives in one of his cases.

The exanthema may be accompanied by some itching, and at times by pain in the joints. It leaves no pigmentation, nor does it bring about peeling. In fauces a few point-shaped petechies are at times found on the hard palate. In 8 cases SMITH and LAWTON found herpes labialis. The temperature is normal, seldom more than 38°, in isolated cases up to 39—40 degrees (SMITH and LAWTON, GLANZMANN).

The eruption is the chief symptom of the disease, but a purely visual diagnosis has its shortcomings. One has therefore tried to find supporting symptoms. The bloodpicture which at least is to some help in various exanthematic diseases, shows, however, little change. NAEGELI emphasized in 1916 that eosinofili was found rather regularly up to 11 %, GLANZMANN up to 15 %. Many authors have later been able to ascertain this. The white blood corpuscles generally vary from 6 000 to 10 000. GLANZMANN, HERRICK, LAWTON and SMITH find a tendency to lymphocytose. Glandular swelling is reported by some authors, and rejected by others. It is a symptom which is difficult to estimate in children. It must be very pronounced

in order to be seen in connection with the immediate disease. Erich Hoffmann, Bonn, has in two cases at the maximum of the disease exsected part of the skin and examined it histologically. He describes it as follows: »There is edema in epidermis which is dotted with more wandering cells than is usual. Mitosis is conspicuously scarse. On the border between epidermis and cutis cleavage-spaces are formed. The upper cutis layer and papills display a little edema, and are rich in cells, among them wandering cells with sharp cores with necrose of the chromatine. Certain changes are noted in the blood vessels, especially in the papillary and subpapillary small veins and capillaries. The exhibit endothelial swelling and a thickening of the walls, strong perivascular infiltration which for the most part consists of mononucleous round cells and adventitia cells; plasma cells and eosinophile cells are lacking. The mantle-shaped perivascular infiltration reaches arrectores pilii and follicles, which themselves show no change. The deeper vessels are little affected. Thus it is an infection of the surface veins, especially around the small veins and cappillaries with some edema in the deeper rete and upper cutis layers.» As one would guess, the changes are small in such a variable exantheme.

The disease attacks preferably children between the ages of 6 and 15 years, with an average age of 8.5 years (Lawton and Smith). There is a certain preponderance among girls. Herrick holds that the disease gives immunity; an opinion which later has been accepted and quoted in several papers. However, he has certainly too few cases to be able to express any opinion in this question, as the material which he bases on is his own 52 cases from 1924. None of his former patients were to be found among the 22 cases which he observed in 1925.

Fleischer has experienced that all nine children of a family were infected, while Lawton and Smith, and Herrick found more than one case in 17 and 13 families, respectively. On the other hand, Escherich and Pospischill have not seen contact infection, even though they put these patients together

with other children. The disease is very mild and a doctor is not consulted in anything like all cases, but with this reservation it must be regarded as little contageous. The small epidemics previously referred to also suggest this. The greatest amount of cases is 97, and that in a district containing 5 000 children who all were under doctor's control once a week, and in addition had nurses and teachers on the look-out for new cases. (HERRICK.)

The etiology is at yet unknown. French authors have suggested that it be a toxic erytheme of intestinal origin, KISSMEYER and KISSINGER that milk-infection exists, but this suggestion is not well founded. There are — in fact — no papers treating the problem. LAWTON and SMITH washed nasopharynx of a patient the same day on which the eruption appeared with 15—20 cc. saline water, and did the same with another patient on the 8th day. Then they injected this unfiltered intraperitoneally, intratesticulary and washed it over the scarified cornea of a rabbit, which the previous day had its abdomen shaved. Daily observations showed no change in the animal. The culture from the throats of 12 patients exhibited ordinary flora in blood substrate. JOHN MOTT RECTOR makes throat and nose cultures in blood at different periods during the disease, and finds no extraordinary microbes.

Own Material.

We have in all seen 52 cases; one has been polyclinically examined, 4 have acquired the disease in the ward in the course of a scarlatina. 47 were entered because of the disease, and of these not less than 44 were entered on the diagnosis of scarlatina. Among our 52 patients 28 are girls and 24 boys. The oldest is 35 years, and the youngest is 2. Most of the cases are within the age group 6 to 11 years, the most common age being 10 years. With 18 patients the exantheme has appeared without prodromal symptoms; the others have had slight pain in the throat, the shivers, a feeling of stiffness in the muscles, some pain in the joints, dizziness, sickness, and

one case womited. Only very few of the patients had their temperature taken at this stage, and among these only three were highly feverish. One had a fever of 39.2° for two days, one 38—39 for four days. The latter was the next youngest patient, he had a strong rubor of the the throat and exceptionally rich eruption lasting longer than that of the others. The third had fever up to 39° for five days. Prodromal symptoms lasted from a few hours up to eight days.

All of our patients had the characteristic eruption with the characteristic garland-shaped figures. Most of them arrived with fully developed eruption so that we have had to rely on such information as the mothers could give about its beginning. Even though the examination may be thorough, the answers at this point must needs be inaccurate and little to build upon. In 20 cases we have positive and plausible information that the rash started in the face. In these cases it spread to the extremities and the body, in part already the first day, and partly as late as seven days afterwards. In one case the rash appeared in the face the day after it had been observed on the extremities. Most of the authors stated that the strech-sides were preferably affected. We have in our journals rather accurate notes of the distribution of the exantheme and find that in 40 % of the cases it is abundant also on the »bending sides», and that the garland-shaped figures are in these places especially marked, while the continuous erythematic zones are best seen on the stretch side. We can confirm that the trochanter-region and the seat are places of predilection. Also here these typical figures are formed, which, by the way, Tobler denies. The eruption has partly been very scarce on the trunk, at times it has been lacking alltogether. As previously mentioned the palm of the hand and the plants of the foot should go free, however, on one of our patients efflorescences appeared across the tenar and hypotenar on both hands.

Only 5 out of the total number of cases developed a fever above 38.5° during the exanthematic stage; of these five, three had fever one day, one two days, and one case for several days.

We are not able to express any opinion on the duration of

the eruption. Most of our patients have occupied our ward for a few days, partly because of lack of space, partly because their parents have wanted them dismissed on hearing that the disease was not scarlatina.

As regards glandular swelling we have found lymphadenite in 16 patients — partly throat glands, partly axillar and lymph glands. One case had a considerable general adenite with a whole packet under the jaw, the glandular swelling disappeared during the disease. This, by the way, was a patient who has been mentioned previously, viz: the next youngest of the lot, who had a strong rubor of the throat and an exceptionally abundant eruption. We found a slight rubor of the throat in eleven cases, one heavy (as mentioned), eight patients had small petechies in spots in the border zone between the hard and the soft parts of the palate. Four patients complained of pain in the joints, and one had a visible swelling of fingers and toes.

The blood pictures of 47 patients were examined; for one of them even six times. We are able to verefy NAEGELI's contention, as we have found an average of 5 % eosinophili. One had 17 %; another 16 %. In none of them have oxyuriasis or intestinal worms been found. The average number of white corpuscles has been 7 300, highest 13 000, lowest 4 400. By differential counting we have very nearly found normal distribution of granulocytes and lymphocytes, on the average 8 % monocytes; no increase of the plasma cells. The sedimentation rate of the red corpuscles shows an average of 11 mm, high 47, low 4 mm. One of our patients had a sedimentation rate which reached 120 mm, but we supposed that a double infection brought this about, and I have found it correct to eliminate this figure in the calculation of the average. WR, Mkr and BUNNEL's reaction were tried on 33 patients, negative in all of them. On 37 patients we took samples from the throat and spread it on agar in order to test for hemolytic streptococs. The cultures have been investigated by LEIF BORGEN, M. D., the bacteriologist of Ullevål Hospital. In 25 cultures no growth of this microbe appeared, in six scanty growth resulted, five

moderately rich growth, while one displayed abundant growth. This should suggest that hemolytic streptococs may be excluded as an etiological factor. We punctuated a gland on one of the patients, and disseminated it in blood agar, blood cysteine agar, glucose boullion, ascites boullion, and ascites agar. No growth appeared in any of these instances. It is highly probable that the etiological problem must be solved through virus investigations.

The disease occurred as an epidemic which reached its maximum in November. Within the whole period, the cases occurred as follows: 2 cases in August, 3 in September, 6 in october, 22 in November, 16 in December and 3 during the first half of January. In none of the cases did the disease affect more than one in a family, but two of the patients lived in the same apartment house. Thus our material verifies what I previously stated, that the disease cannot be highly contagious. Even though it preferably attacks school children, who because of the circumstances — poor and crowded school localities — are especially exposed to contact infection, and besides occur in a population where it previously never has been seen, it only brings about a modest epidemic of 52 cases. This belief is also supported by the following:

In two of our scarlatina pavillions four cases of erythema infectiosum appeared simultaneously. The disease came at such a late period after the beginning of the scarlatina, that the patients must have been infected in the ward by an unobserved case (which is little probable), or by a healthy virus carrier. In one instance, we moved a little girl with erythema infectiosum (wrong diagnosis because of a very doubtful peeling) to a scarlatina pavillion, where the child developed a case of scarlatina some days later. These five cases of erythema infectiosum, situated in different rooms together with other children, infected one nurse apprentice with the disease, with an incubation period of eight days. These cases have not brought about other contact infections. Only in this one case are we able from our own material to say anything about the incubation period. A collegue has kindly told me that one of

his sons played with a child with a sure case of erythema infectiosum; the boy developed the disease 17 days later, and in turn infected his brother 14 days later.

Finally I shall render an account of a typical development, and one case which has been interpreted as POSPISCHILL's scarlatinoid form.

P. J. 11 years old boy, entered November 24th, 1942. Has previously had the measels, otherwise healthy. Two days ago he developed a rash which started as small red spots on the face. The spots rapidly spread, so that the cheeks looked feverish. He felt lax. The day he was entered at the Hospital, the eruption started on his arms and legs; the exantheme varied to some extent. No fever, up and about. No dysphagia.

St. pr. Ordinary contents. Cheeks injected with perioral palor, looks sound, no complaints. Temp. 37.2° Pulse 84, reg. Fauces: mucous membranes pale, no glandular swelling. Cor: Pulm: Abdomen: normal conditions. Spleen: not palpable.

Exantheme: An eruption is seen on both over- and underarms, excepting the region along the ulna. In addition it is found on the seat and both front and back sides of the thighs. It consists of irregular red macles and maculopapules up to the size of a dime. Several of the macles consist of a pale central part with a bright red border zone. The rash is especially abundant on the over-arms, where some efflorescenses flow together to form dainty garland-shaped figures. On the seat and thighs the efflorescenses are more widely distributed.

Nov. 25th: The eruption has the same localization as yesterday. In addition, an abundance of garland-shaped figures have appeared on both cheeks, the chin, and on the upper eyelid.

Urine: Normal. Wr ÷, Mkr ÷, Bunnel ÷ Hbg 89 %, red corpuscles 4.8 mil., white corpuscles 7 160, differential counting: eo 8, rod 3, segm 49,5 lymph. 33.5, mono 3, throat culture in blood agar: no growth of hemolytic streptococs.

M. J. 17 years old, woman, entered December 30th, 1942. Has previously had the measels; otherwise well. Dec. 16th she felt inert and stiff in the muscles of the arm, had the shivers, but did not take her temperature. Dec. 27th she saw a red rash all over her body, not in the face nor on the extremities. It itched somewhat. She felt lax. Went to bed. Temp. 37.7°.

St. pr. ordinary contents. The cheeks moderately injected with indicated perioral palor, no complaints. Temp. 38°. Pulse 92. reg. Fauces: mucous membranes pale. Collum: no glands. During an ordinary general investigation, nothing pathological was found.

Exantheme: across the front and back sides of the trunk, on the collar in the arm pit; on the inner side of both overarms and in the bend of the elbow an exantheme is seen, which consists of small papules the size of a pin's head, with a dot-shaped hemorrhagi in the centre.

Dec. 31. Today pink maculo papula up to the size of a pea are seen on the extremities, especially in the two elbow regions. The efflorescenses confluct to a certain degree. On the uvula a few dot-shaped petechies are seen

Jan. 2. The previously described maculo papulae have grown in number, have conflucted more and form dainty garland-shaped figures on the inner side of the upper extremities, on the front side of the legs, the top of the foot, and the seat; none on the trunk and face.

Jan. 4th. The papulae of the size of a pin's head with petechies across the thorax still remain, and resemble greatly scarlatina efflorescenses. They are now of a bluish color.

Jan. 12th. The remains of the small papulous rash are still seen across the trunk, especially over the right breast. It still has the same cyanotic coloring.

Urin: normal: Mkr ÷, Wr ÷, Hgb 88 %, red corpuscles 7.8 mil, white corpuscles 8 350, differential counting: eo 1, baso 1, rod 1, segm. 65, lymph. 21, mono 8, plasma 3. Bleeding period 2 min. 25 sec. Coagulation period 3 min. 15 sec. trombocytes 235 000. Throat culture: growth of hemolytic streptococs. Temp. at arival 38°, later fluctuations around 37.5.

The patient was at this period dismissed, no signs of peeling had appeared, the eruption had lasted for 16 days, and as, in addition, her throat was pale at her arival scarlatina may be rendered out of the question. The garland-shaped figures prove that it is erythema infectiosum, and the case must be regarded as POSPISCHILL's scarlatinoid form.

The only exantheme which differentialdiagnostically may come in consideration regarding to erythema infectiosum is erythema exudativum multiforme. The latter occurs on the strech sides of the extremities, especially across the back of the hand and the fingers. The face is not attacked, or at least at a later period. The efflorescences are more papulous disc-formed, and firm. The infection is stronger and the exudation stronger. The different efflorescences last longer and do not exhibit the same rapid variation- Further, erythema

exsudativum does not occur in epidemics, nor does it preferably attack school children. Except for the injected cheeks it is only POSPISCHILL's scarlatinoid form which resembles scarlatina; otherwise not even the eruption in erythema infectiosum resembles this disease.

I sincerely thank head doctor P. M. HOLST, D. M., for allowing me the use of the ward's material.

Summary.

An epidemic of 52 cases of erythema infectiosum is reported from Oslo Municipal Hospital. The most important literature is gone through and then the illnes is described. It is little contagious, absolutely benign and is not followed by any complications. It appeares as characteristic exanthema with »Rosy cheeks» and guirlandformed figures with none or little affect of the general condition. No characteristic bloodchanges except for relatively constant eosinofili. The etiology is still unknown. Hemolytic streptococs are excluded with great probability as etiologic factor.

References.

ESCHERICH, THEDOR: Monatschr. f. Kh.k. 285, 1904, Wiener kl. W.schr. 17—631, 1904. ibid, 5—179, 1909. — FEILCHENFELD, LEOPOLD: Deutsch. med. W.schr. 28—596, 1902. — GLANZMANN: Handbuch der inneren Mediz. G. v. BERGMANN og R. STAEHELIN. Berlin 1934. — GUMPLOWICZ, LADISLAUS: Jb. f. Kh.k. 32—266, 1891. — HANNEMANN: J. A. M. A., 88—138, 1927. — HEIMANN, ALFRED: Jb. f. Kh.k., 60—421, 1904. — HEISLER: Münchn. med. W.schr., 61—1684, 1914II. — HERRICK, THEODORE P.: Am. J. Dis. Ch., 31—468, 1926. — HILMI, IHSAN: Monatschr. f. Kh.k., 50—340, 1931. — HOFFMANN, ERICH: Deutsch. med. W.schr., 26—777, 1916. — KASAROWA, MILANA: Derm. W.schr., 92—99, 1931. — KISSMAYER, A.: Ugeskrift for Læger, 95—805, 1933. — LAWTON, LOUISE & SMITH, ELOISE: Arch of Int. Med., 47—28, 1931. — MICHALOWICZ, M.: Jb. f. Kh.k., 71—235, 1910. — NAEGELI: Münchn. med. W.schr., 503, 1916. — ORGLER, ARNOLD: Kl. W.schr. 15—789, 1936. — PETRÉN, EBBE: Svenska Läkaretdn., 22—485, 1925. — PLACHTE: Berliner Kl. W.schr., 223, 1904. — POSPISCHILL, DIONYS: Wiener kl. W.schr., 181, 1904. — POSPISCHILL, DIONYS: Wiener kl. W.schr., 701, 1904. — STAGE, C. L.: Ugeskr. f. Læger, 167, 1935. — SIWE, STURE: Monatschr. f. Kh.k., 45—152,

1929. — SCHMID, A.: Wiener kl. W.schr., 12—1169, 1899. — STAEHELIN: G. v. BERGMANN Lehrbuch der inneren Medicin, Berlin 1934, side 190. — SHAW: Abt's Pediatric, vol. 5, side 660. — SHAW: A. J. Med. Sc., 1692, 1905. — STICKER, G.: Deutsch. med. W.schr., 1957, 1904. — STOOS, M.: Handbuch der Kh.k. Pfaundler & Schlossmann 1923[II], side 235. — RECTOR, J. M.: The J. of Pediatric, 15—540, 1939. — ROOS, J. C.: Nederl. Tijdshr. v. Geneesk, 79—3412, 1935. — RUSESCO, A. & MARACINEANU: Revue franc. de Ped., 4—377, 1937. — TACCONE: J.A.M.A., 88—2605, 1927. — TOBEITZ, ADOLF: Arch. f. Kk.h., 25—17, 1898. — TOBLER, L.: Ergebn. d. i. Med.. 14—70, 1915. — TOBLER, L.: Berl. kl. W.schr., 544, 1914. — TSCHAMER, ANTON: Jb. f. Kh.k., 29—372, 1889. — TUGENDREICH: Monatschr. f. Kh.k., 12—692, 1913. — ZAHORSKY, JOHN: Am. J. Dis. Ch., 28—261, 1924. — ZAPPERT, J.: Wiener kl. W.schr., 43—950, 1930. — ZIKOWSKY, JOSEF: Wiener kl. W.schr., 46—843, 1933. — BOHN-JESPERSEN, E.: Ugeskr. f. læger, 36—963, 1934.

1

Fig. 1. Left forearm of a two years old girl the third day of the rash, showing the garlandformed figures.

2

3

4

Fig. 2 and 3. The seat and the trochanterregion of a 22years old woman the second day of the rash.
About an hour before these pictures were taken the affected area was diffuse erythematous, erysipelaslike.

Fig. 4. The same patient as fig. 2 and 3. about two hours later. Notice the variations in the exanthema.

FROM THE PEDIATRIC DEPARTMENT OF THE AARHUS CITY HOSPITAL, AARHUS, DENMARK CHIEF: PROFESSOR BENT ANDERSEN, M. D.

Studies on the dry Substance, Fat, Nitrogen, Ash and Calcium Contents of the Feces in normal Breast-Fed and Bottle-Fed Children.

By

GUNNAR NIELSEN.

In 1935 TIDWELL & HOLT gave a new method for determination of total fat and fat fractions in feces. These authors suggested as the first to carry out both determinations — of total fat and fat fractions — on the same sample of feces, which made their method more serviceable in practice. The extraction methods employed previously had the drawback that an emulsion would very often form under the extraction. This difficulty was removed by TIDWELL & HOLT by replacing the previously recommended extraction apparatus with a stoppered centrifuge tube of 50 cc., which made it possible at once to prevent the emulsification be centrifuging.

The principles of TIDWELL & HOLST's methods are: All fats, excepting the soaps, are first extracted with a fat solvent, weighed and titrated with alkali for estimation of the free fatty acid content and (by subtraction) the neutral fat fraction (neutral fat + unsaponifiable lipide). Then the extract is saponified with alkali and the unsaponifiable fraction is extracted and weighed. Thus, all the fractions except for the soaps can be calculated. To the remnants from the first extraction, which contains the soaps, acid is added for conversion of the soaps to free fatty acids which are extracted, weighed and calculated as soap.

With a few, entirely technical, modifications necessitated by the present difficulties in obtaining glass tubes of new sizes, the writer has tried out the TIDWELL-HOLT method in analyses of the fat content of the feces from normal thriving breast-fed and bottle-fed infants.

Technique. — The feces were evaporated within 24 hours on water-bath to complete dryness and powderized as finely as possible. Of these powderized feces 0.8—1.5 g. is weighed off directly in the extraction glass, which is a centrifuge tube of about 30 cc., with rounded bottom; 5 cc. of 50 % alcohol is added, and the tube is heated on water-bath, being rotated to ensure a uniform mixture. The mixture is heated till it begins to boil; then it is cooled and extracted with equal parts of ethyl ether and petroleum ether (boiling point 30—60°). The tube is filled with the ether mixture till about 3 cm. from the edge, corked tightly and shaken energetically for 2 min., after making sure that no particular pressure develops within the centrifuge tube. Then the stopper is removed cautiously and washed with ether, and then the tube is centrifuged for about 10 min. The supernatant ether mixture should then be perfectly clear. By means of a pipette the ether mixture is now transferred as completely as possible without disturbing the sediment into a weighed 100 cc. Erlenmeyer flask of pyrex glass, containing a few pieces of dry granulated pumice. For the sake of safety, it is advisable to let the ether pass through a glass funnel with fat-free filter paper.

The extraction procedure (addition of 15—20 cc. of ether mixture, shaking, centrifuging and transfer of the extract by means of a pipette to the flask) is repeated three times (making altogether 4 extractions), and then the funnel and filter paper are washed with boiling ether. All the extracts are pooled in the flask, which is placed on water-bath for evaporation of the ether. After evaporation to dryness, the flask is placed in desiccator for 30 min., then on the water-bath again, and once more in desiccator. Usually this is sufficient to obtain a constant weight; if not, this procedure is continued till the weight becomes constant.

To the remnants from the evaporation in the flask, now 30 cc. of 99 % alcohol is added, and the flask is placed on water-bath for solution of the fat. Then the free fatty acids are titrated, while they are warm, with 0.1 n NaOH solution under continual stirring, with phenophthalein for indicator. The number of cc. of 0.1 n NaOH employed for the titration is multiplied by 0.0268, giving the weight of free fatty acids in g. (calculated with HARRISON's figure 268 for the average molecular weight of free fatty acids in feces).

Neutral fat (+ the unsaponifiable fraction) is the difference between the value thus obtained and the total weight of the fat in the flask. The contents of the flask — besides the solvent, neutral fat, unsaponifiable substance and soaps, derived by titration of the free fatty acids — are now used for determination of the

unsaponifiable fraction. Saturated aqueous KOH solution is then added (0.6 cc. to each gram of the total-extracted fat), and the flask is placed on water-bath for saponification. The alcohol should be allowed 35—40 min. for evaporation, as too much of non-evaporated alcohol will give difficulties in the extraction. All the lipides except the unsaponifiable are now present in the form of soaps, and only the unsaponifiable portion can be extracted with fat solvents.

Now about 5 cc. of water is added to the flask, and the contents are extracted 4 times with ethyl ether. Each ether extract is transferred with a pipette to a 30 cc. centrifuge tube containing 10 cc. of 5 % KOH. The four centrifuge tubes are shaken vigorously in order to wash out every trace of soap that may have been transferred with the extract, and the tubes are centrifuged. By means of a pipette the ether extracts are then collected in a 100 cc. Erlenmeyer flask containing a little pumice. The ether is evaporated and the rest consisting of the unsaponifiable fraction is weighed. From this weight the percent of unsaponifiable substance in the feces and in the fecal fat can be calculated, and subtraction gives the percentage of true neutral fat in the feces.

The soap is estimated on the fecal rest which remains after the first extraction. Concentrated hydrochloric acid (2 cc.) is added to the sample with a few cc. of water. The mixture is heated and cooled, and then extracted 4 times with the ether mixture exactly as described above. The extract which contains the fatty acids derived from the soap is evaporated and weighed. The value for total fat is obtained by addition of the figures for neutral fat (+ unsaponifiable lipide), free fatty acids and soap.

A somewhat shorter procedure may be employed if the aim of the analysis is merely to determine the amount of split fat in general, not of free fatty acids and soap separately. If so, the concentrated hydrochloric acid is added to the sample at the start, as only one extraction is necessary for removal of the total fats. The split fat is determined by titration of the fatty acid. It is important that the last trace of hydrochloric acid be removed by washing with water before the free fatty acids are titrated. After titration the fat is saponified, and the unsaponifiable fraction may be extracted as described above.

In the following the results will be given of a series of analyses of normal stools from 10 breast-fed and 10 bottle-fed infants, all normal and thriving. These analyses include determination of dry substance, of total fat and split products of

fat after the method just described, nitrogen determination after Kjeldahl, and in most of the cases also determination of the ash and calcium content after DAHM & RØRDAM. The results of these analyses are given in Table 1.

TABLE 1 a.

Analysis of Feces from Infants.

Breast-fed Children:

No.	Age in months	Amount of feces g.	% of dry substance in feces	Fat % in dry feces	Free fatty acids in % of total fat	Soap in % of total fat	Neutral fat in % of total fat	Unsaponifiable rest in % of total fat	N mg. % of dry feces	CaO in % of dry feces	Ash in % of dry feces
1	¾	19.6	23.5	9.5	40.3	36.5	21.5	1.9	5.3	1.80	5.40
2	1	20.2	18.1	18.9	60.9	16.8	20.3	2.0	4.7	—	—
3	1	12.0	19.2	20.4	69.5	5.2	22.7	2.6	5.3	1.20	5.60
4	2	15.8	21.3	34.4	55.8	17.6	23.4	3.2	3.8	2.40	5.60
5	2	35.5	17.6	15.0	46.6	12.3	40.7	0.4	5.1	1.02	8.00
6	2	9.6	22.2	16.1	50.0	24.3	25.0	0.7	5.0	3.40	9.96
7	3	34.2	23.9	12.3	36.9	20.8	36.6	6.2	5.9	1.40	12.10
8	4	20.7	29.1	37.8	29.3	38.5	30.7	1.5	4.9	0.74	8.30
9	5	11.8	24.3	26.5	27.1	36.2	22.7	14.0	5.6	1.20	9.20
10	6	50.4	10.8	16.2	26.2	44.6	22.7	6.4	3.8	3.57	16.30
Average:			21.0	20.7	44.3	25.3	26.6	3.8	4.9	1.86	8.94

In addition, 5 balance experiments were carried out with determination of the intake and output of fat in 3 infants on different artificial diet. In one infant the fat balance was examined on 3 different diets.

Determination of Dry Substance in Feces.

As mentioned, the fresh feces were dried (spread in a thin layer in a flat glass dish) on boiling water-bath. The drying process only took a few hours. The dried feces were powderized and dried to constant weight in desiccator.

As seen in Table 1, column 4, the average amount of dry substance in the feces is the same for breast-fed and bottle-fed infants, namely: 20—21 %, which corresponds to the values obtained by ULDALL (23—24 %).

Determination of Total Fat and Split Products of Fat.

Table 1, column 5 gives the results of this analysis. On an average the feces of breast-fed infants contained 20.6 % total fat, the feces of bottle-fed infants 36.6 %, that is, a rather considerable difference. For comparison it may be mentioned that HOLT, COURTNEY & FALES in 1919 demonstrated an average total fat output of about 35 % in breast-fed as well as bottle-fed infants. In 1942 ULDALL, working with a later modification of HOLT, COURTNEY & FALES' method also found a rather a uniform total fat output, about 37 %, in the two groups of children.

TABLE 1 b.

Analysis of Feces from Infants.

Bottle-fed Children.

No.	Age in months	Amount of feces g.	% of dry substance in feces	Fat % in dry feces	Free fatty acids in % of total fat	Soap in % of total fat	Neutral fat in % of total fat	Unsaponifiable rest in % of total fat	N mg. % of dry feces	CaO in % of dry feces	Ash in % of dry feces
1	1½	16.6	25.3	35.5	4.0	79.8	11.7	4.5	3.7	—	—
2	1½	39.9	17.9	52.3	2.4	90.0	5.4	2.2	2.9	10.60	21.80
3	2	29.8	17.6	36.6	16.6	76.8	5.6	1.0	3.3	10.90	19.20
4	2½	11.6	16.5	42.9	7.1	79.7	6.1	7.1	3.8	9.78	25.20
5	3	49.3	23.9	28.2	13.9	72.7	6.8	6.5	4.0	7.90	22.80
6	3½	94.0	24.5	29.6	12.3	71.7	12.7	3.3	3.9	10.90	23.90
7	6	29.8	22.6	27.0	6.4	78.9	10.7	4.0	3.5	7.87	26.80
8	6	32.6	21.0	25.5	9.5	80.4	6.1	4.0	3.6	7.59	27.30
9	7	26.0	24.3	38.00	6.4	82.1	9.9	1.6	3.5	—	—
10	8	35.9	14.2	51.3	7.7	77.1	12.0	3.2	2.9	10.50	20.60
Average:			20.8	36.7	8.6	78.9	8.7	3.7	3.5	9.50	23.45

TABLE 2.

Comparative Survey of Results obtained by Various Investigators.

(The split products of fat are calculated in percentage of total fat.)

Author	Neutral fat		Fatty acids		Soaps		Unsaponifiable rest	
	Breast-fed	Bottle fed	Breast-fed	Bottle fed	Breast-fed	Bottle fed	Breast-fed	Bottle fed
Holt, Courtney & Fales . .	15.9	9.4	26.3	16.5	57.8	72.8	—	—
Wacher & Bech[1]	18.0	7.0	76.0	58.0	6.0	34.0	—	—
Lundberg[1] . .	30.5	—	66.0	—	3.5	—	—	—
Gunnar Nielsen	26.5	8.6	44.3	8.6	25.3	78.9	3.8	3.7

Turning to columns 6—9, it will be noticed that the averages for the various fat fractions show a striking difference in the splitting of fat in breast-fed and bottle-fed infants: an average of 44.3 % free fatty acids in the feces of breast-fed infants as against 8.6 % in the bottle-fed. The soaps, determined as free fatty acid, amounted respectively to 25.3 % and 78.9 %, while the neutral fat fraction in the breast-fed was found to be 30.6 % as against 12.4 % in the bottle fed. This means, then, that the breast-fed infants excreted fat quite preponderantly in the form of free fatty acid and neutral fat, while the soap fraction amounted to only about 25 % of the total fecal fat. This is not in keeping with the findings reported by Holt, Courtney & Fales, according to which the "soap fat" in the feces of breast-fed infants amounted to 43—57 % of the total fat.

On the other hand, by recording merely the values obtained for split fat (free fatty acids + soap) as against unsplit fat (neutral fat + unsaponifiable fat) — as reported, for instance, by Holt, Courtney & Fales — the differences in the splitting of fats in breast-fed and bottle-fed infants will hardly be so conspicuous: 69.6 % split fat as against 30.4 % unsplit fat in the breast-fed infants, and 87.5 % split fat as against 12.4 % unsplit fat in the body fat. In breast-fed infants, Holt,

[1] Cited after Joachim Brock.

COURTNEY & FALES found on an average 79.8 % split fat and 20.2 % unsplit fat, while in bottle-fed infants the corresponding values were 87.9 % and 12.1 %; and the authors thought that further studies on the splitting of fat would be of no particular interest.

For the sake of further comparison, the results reported by HOLT, COURTNEY & FALES, WACHER & BECH, LUNDBERG, and the writer are recorded in Table 2.

As will be noticed, WACHER & BECH and LUNDBERG obtained values corresponding fairly well to those obtained by the writer.

Nitrogen Determination ad modum Kjeldahl.

As shown in Table 1, column 10, these analyses gave a distinct, though not particularly great, difference, namely 4.9 mg. % N in the dry feces of breast-fed infants, 3.5 mg. % N in bottle-fed.

Ash Content.

Ashing of the dry feces of breast-fed infants (Table 1, column 12) showed on an average 8.94 % ash, while the feces of bottle-fed infants on an average gave 23.45 % ash.

Calcium Analysis ad modum Dahm & Rørdam.

Calcium determination was carried out on ashes of dry feces from 9 breast-fed and 8 bottle-fed infants. The principle of the method is: The calcium content of the ashes is precipitated in hydrochloric acid solution as calcium oxalate, then dissolved in sulphuric acid and titrated with $^1/_{10}$ n potassium permanganate solution. From Table 1, column 11 it will be noticed that the feces of breast-fed infants have an average calcium content of 1.86 %, and bottle-fed 9.5 %, which corresponds very well to the respective values for the soap content of the dry feces.

In order to elucidate the question about how much fat is excreted with the feces in proportion to the fat intake, a small series of balance experiments were carried out. The findings are recorded in Table 3.

TABLE 3. **Analysis of the Fat Output in**

Period	Diet	Amount of milk g.	Average fat %	Amount of fat g.	Wet feces g.
A. $^{27}/_{6}$—$^{4}/_{7}$ 1942	M+B 60 %	2 100	ca 4.0	88.6	144.4
		3 150	0.5	63.0	
	Buttermilk	5 250		151.6	
A. $^{14}/_{8}$—$^{19}/_{8}$ 1942	Unmixed certified milk	5 487	3.94	231.3	272,8
A. $^{25}/_{8}$—$^{30}/_{8}$ 1942	Unmixed citrated milk	3 666	4.0	145.7	172.7
B. $^{14}/_{8}$—$^{19}/_{8}$ 1942	do.	3 817	4.0	151.9	108.7
C. $^{19}/_{8}$—$^{24}/_{8}$ 1942	do.	4 425	4.0	177.0	123.7

I. The experimental subject, *A*, a child of 3—4 months, was for one week placed on a diet consisting in milk and barley water (milk 60 %) and buttermilk with 3 % rice-flour. The limits of the experimental period were marked by oral administration of carmine before and after. The total fat content of the food taken was 151.6 g. (total amount of fat in the bottles minus the leavings). In this period the child excreted 144 g. of wet feces (35.9 g. of dry feces) with a fat percentage of 30.3 The total fat output was 10.9 g or 7.2 % of the intake, corresponding to a daily fat output of 1 %.

II. The same experimental subject. At the age of 4—5 months this child was given unmixed certified milk for a period of 6 days. This milk contained on an average 4 % fat. The child was given altogether 5 487 g. of milk with a total fat content of 231.3 g. The fat output in the feces (41.9 % total fat in the dry feces) was altogether 24.2 g. or 10.46 % of the fat intake, corresponding to a daily output of 1.74 %.

Bottle-fed Infants in Fat Balance Experiments.

Dry feces g.	Fat % in dry feces	Amount of fat g.	Free fatty acids in % of total fat	Soap in % of total fat	Neutral fat in % of total fat	Unsaponifiable rest in % of total fat
35.9	30.3	10.9 (7.2 % of fat intake)	11.7	74.0	4.1	9.2
57.9	41.9	24.2 (10.46 % of fat intake)	5.8	85.9	7.05	1.2
39.5	51.1	20.2 (13.8 %)	9.2	80.3	8.2	1.7
22.9	34.8	7.9 (5.2 %)	5.3	84.2	7.3	2.5
28.0	28.2	7.8 (4.4 %)	5.7	84.1	8.2	1.8

III. The same experimental subject as I and II, aged 4—5 months, was given unmixed citrated milk for a period of 6 days. The milk had an average fat content of 4 %. The total fat intake was 145.7 g., the total fat output with the feces was 20.2 g. (51.1 % total fat of the dry feces). This output corresponds to 13.8 % of the fat intake or a daily fat output of 2.3 %.

The last two balance experiments, which were carried out on infant *A*, at an interval of one week, show that the fat percentage in the dry feces and thus the total fat output (in this child) was a little greater when citric acid was added to the given certified milk than without this addition.

IV. The experimental subject, *B*, 5 months old, was given unmixed citrated certified milk for a period of 6 days, altogether 3 817 g. of milk with an average fat percentage of 4. The total fat intake was 151.9 g., the total fat output (34.8 % total fat in the dry feces) amounted to 7.9 g., or a daily output of 1.3 %.

V. The experimental subject, *C*, 5½ months old, was likewise given unmixed citrated certified milk for a period of 6 days — altogether 4 425 g. of milk with a total fat content of 177 g. The total fat in the dry feces amounted to 28.2% with total fat output of 7.8 g., or a daily fat output of 0.7 %.

In all 5 experiments the fractionated fat determination on dry feces showed a distribution of the split products of fat typical of bottle-fed infants.

Summary.

A series of analyses of normal stools from healthy breast-fed and bottle-fed infants gave the result that the total dry substance content of the feces was the same in the two groups, whereas the total fat content of the dry feces was respectively 20.7 % and 36.7 %. The latter finding was rather surprising, as recent investigations reported from America and Denmark have indicated that the total fat output was the same in breast-fed and bottle-fed infants. It was very interesting to see that the two groups of children presented an unquestionable difference as to the splitting of fat: In the breast-fed infants fat was excreted chiefly in the form of free fatty acids and neutral fat, in a considerably lesser degree as soap, whereas in the bottle-fed infants the soap fraction in the dry feces on an average amounted to 78 % of the total fat.

The values for ash and calcium contents of the feces for the breast-fed infants were respectively 8.94 % and 1.86 %, for the bottle-fed 23.45 % and 9.50 %.

References.

1. Holt, Courtney & Fales: Am. J. Dis. Child. *17*: 38, 1919. — 2. Dahm, O., Rafn & Rørdam, K.: Vejl. i kvant. Agrikultur-kemisk Analyse. p. 108. Copenhagen, 1925. — 3. Harrison, G. A.: Brit. J. Exp. Path. *6*: 139, 1925. — 4. Brock, Joachim: Biol. Daten f. d. Kinderarzt. Springer, Berlin, 1932. — 5. Tidwell & Holt: J. Biol. Chemistry, *112*: 605, 1936. — 6. Harrison, G. A.: Chemical Methods in Clinical Medicine, London 1937. — 7. Uldall, Chr.: Acta pædiatrica, *29*: 339, 1942.

FROM THE BIOLOGICAL LABORATORY, MEDICINALCO LTD., COPENHAGEN.
CHIEF OF LABORATORY: DR. MED. ERIK JACOBSEN.

Microestimation of serum calcium.

By

AXEL BIERING.

For clinical as well as experimental work it is desirable to possess analytical methods requiring the smallest amount of biological material which is compatible with reasonable exactitude.

For the clinical laboratory especially it is of importance that the methods employed should be easy to carry out and should not require an expensive special equipment.

Among several micro-methods for the determination of serum calcium (1—6, 8—12), that of RAPPAPORT & RAPPAPORT (8) would seem to satisfy these requirements, as far as could be judged from their own results.

The *principle* of this method is that after precipitation of serum calcium with oxalate and dissolution of the washed precipitate in sulphuric acid, an excess amount of cerisulphate is added. An amount of cerisulphate equivalent to the oxalate is thereby reduced to cerosulphate. The excess amount of cerisulphate is determined by iodometric titration. The difference between the amount of thiosulphate used for a blank determination and for the serum analysis expresses the serum calcium concentration.

0.2 cc. of serum is used, and the precipitation is brought about by the addition of 0.5 cc. of a saturated solution of ammonium oxalate, the mixture being then allowed to stand at room temperature till the next day.

I tested the method on a standard solution containing 10.0 mg% Ca, prepared by dissolving calcium hydroxide (the $Ca(OH)_2$ content of the preparation determined by acidimetric titration) in

a slight excess of 0.1 n hydrochloric acid. The results will be seen in Fig 1. There is great deviation with predominance of low values. Apart from the value 10.6 the average is 9.4 mg% Ca. The figure includes the results of various smaller modifications of the method, (chiefly washing the precipitate with smaller amounts of liquid than indicated), which did not lead to the result desired.

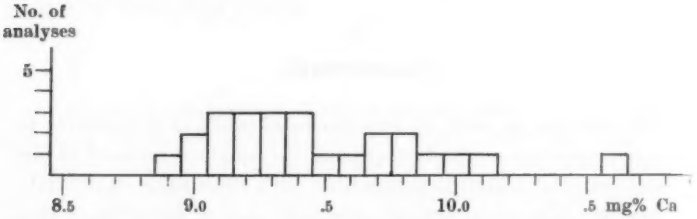


Fig. 1. Results (single determinations) of analyses of 0.2 cc of standard solution (10.0 mg% Ca) standing at room temperature.

J. G. A. PEDERSEN (6), too, found values that were too low with NORDBÖ's method (5). By weighing instead of measuring the sample he succeeded in obtaining correct results. In order to examine whether the error could be explained in this way I weighed out the serum pipette with mercury and with the standard calcium solution. The error was found to be of no significance, especially since the pipette was afterwards washed with water.

After various futile attempts to find the cause of the error, I decided to let the precipitation take place at higher temperatures. 37° (C) proved insufficient, whereas at 45—50° the results shown in Fig. 2 were obtained. At that temperature no coagulation takes place in serum in contrast to heparin plasma which, therefore, could not be used. The deviation is less than with the original method, the average being 10.1 mg% Ca, apart from the values 10.8 and 11.1.

In order to ascertain whether correct results can be anticipated with this modification in analyses of serum, too, I performed an analysis of a number of serum samples both on non-incinerated and incinerated serum, just as I analysed some

salt mixtures with a known Ca content, and with a content of electrolytes as far as possible corresponding to that of the serum.

If the calcium content of the known artificial mixtures is recovered quantitatively it is justifiable to conclude that this is also the case in the analysis of incinerated sera, and it then only remains to compare the figures thus obtained with the figures for non-incinerated samples of the same sera. The procedure at incineration was as follows: Human serum obtained by venipuncture was used. 5 cc. of serum was dried in a

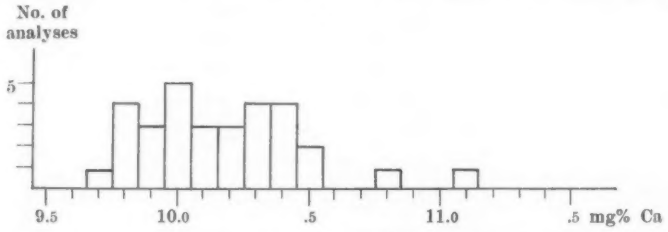


Fig. 2. As fig. 1 but standing at 45—50° C.

platinum dish in a vapour bath and then placed in an incubator at about 100° until the next day, when it was slowly incinerated. The ashes were dissolved in 5 cc. of 0.5 n hydrochloric acid. The analysis was carried out as usual, the pipette was, however, washed with a solution of ammonia (reagent 3) instead of water, until the mixture with ammonium oxalate attained the same reaction as a corresponding mixture prepared with serum and by washing with water (green colour with bromothymol blue). The results are shown in Table 1. It will be seen that at first there is some uncertainty in the determination on the incinerated serum, but gradually as the technique is properly developed, there is good agreement.

In order to reproduce as far as possible the conditions for the analysis of incinerated serum, the determinations of known salt mixtures were made as follows. To arrive at the final concentrations, 6.0, 8.0, 10.0, and 12.0 mg% Ca respectively, 3.0, 4.0, 5.0, and 6.0 cc. of standard calcium solution were

TABLE 1.

Serum No.	Serum-Calcium (mg%)			
	non-incinerated serum		incinerated serum	
1	9.3 9.5 9.4 9.7	9.5	8.6 10.1 9.5 9.5	9.4
2	9.7 9.7 10.0 9.8	9.8	10.3 9.3 9.9 9.2	9.7
3	7.0		7.1	
4	9.8		9.9	
5	10.1		10.0	

The single figures in the column represent quadruble or triple analyses.

transferred to the platinum dish and to this was added 0.5 cc. of a salt mixture consisting of

NaCl	7.0 g
K_2SO_4	0.4 —
$MgCl_2$, 6 H_2O	0.3 —
Na_2HPO_4, 2 H_2O	0.2 —
Ferrichloride reagent (Pharm. Dan. 33)	0.2 cc.
(i. e. $FeCl_3$ 0.008 g)	
Aqua dest.	ad 100 cc.

It was then evaporated till dry, the salts were dissolved in 5 cc. of 0.5 n hydrochloric acid and the analysis was continued as on incinerated serum. The results are seen in Table 2.

In order that the advantage of working with small amounts of serum may be fully turned to account in the clinic, especially the pediatric clinic, it is necessary that the method should be

applicable to capillary blood. In Table 3 A it is seen that there is a tendency to too low serum calcium values for capillary blood. Experience since gained with rats' blood taught us that the cause of this is a tendency shown by calcium oxalate under certain circumstances to adhere to the sides of the tube. To eliminate this error the serum-oxalate mixture, at least 5 minutes after its preparation, was centrifuged for

TABLE 2.

Calcium concentration (mg%)	
known	found
6.0	6.1
8.0	8.1
10.0	10.0
12.0	12.0

Quadruple analyses.

TABLE 3.

	Serum-Calcium (mg%)	
	venous blood	capillary blood
A. Not centrifuged before standing.	10.7	11.1
	11.8	10.4
	10.3	9.0
	11.5	11.2
	10.2	10.3
	11.1	10.4
	11.4	11.0
B. Centrifuged before standing.	10.4	10.4
	10.1	10.5
	10.0	10.0
	9.8	10.1
	10.3	10.4

Double or triple analyses.

5 minutes at 3 000 R. P. M. The result of this modification which also proved convenient for rats' blood, is seen in Table 3 B.

In Table 4 the results obtained by this last modification and by the tested method are brought together. A tendency

TABLE 4.

	Calcium concentration (mg%)	
	Not centrifuged before standing	Centrifuged before standing
Standard (10.0 mg%)	10.1[1]	9.9[2]
Human serum[3]	10.6	10.4
Rats' serum[3]	11.0	10.7

[1] Average of Fig. 2.
[2] Average of 9 determinations (9.7—10.2).
[3] Triple determinations.

is seen to somewhat lower values with the new modification, but the difference is of no significance. The deviation comes within what is permissible; however, as in the tested method, there are also here some few »failures»; such are always more frequent with inorganic fluids than with serum where the deviation is as a rule also less.

The analysis is then carried out as described below.

Principle: mentioned in the introduction.

Apparatus:

Capillary pipette 0.2 cc. (for serum).

Burette made of a 2 cc. pipette with gradations of 0.01 cc. connected by rubber tubing (with a stop-cock) with a capillary point (for thiosulphate)..

The errors in these pipettes should not exceed 1 %. In that case no correction is made for these errors.

Micro-test tube, inside diameter 8.0—8.5 mm, length respectively about 50 mm (for heel blood) and about 70 mm (for venous blood and rats' tail blood). Paraffined tubes may be used to reduce hemolysis and adherence of the blood clot. It is a practical proceeding to scratch a mark at about 1 cc.

Centrifuge tube with a conical bottom, inside diameter about 14 mm, length about 92 mm (adjusted to the centrifuge), length of vertical sides about 72 mm, length of conical part about 20 mm. In choosing the separate tubes, attention is paid to the shape of the conical part, which should be such that it facilitates washing; the lower part, therefore, must not be too narrow or funnelshaped, but rather have a gradual slope. To avoid scratching of the inside of the centrifuge tubes they are cleaned with a chromic acid — sulphuric acid mixture and without mechanical means.

Reagents:

Only redistilled water and chemicals *pro analysis* are used (see, however, the remark on cerisulphate).

1) *Ammonium oxalate solution* saturated at room temperature.

2) *4 n sulphuric acid*, made by dilution of 11.6 cc. of concentrated sulphuric acid with water to 100 cc.

3) *Solution of ammonia* made by dilution of 5 cc. of Sol. ammoniaci pura conc. with water to 250 cc.

4) 0.001 *n cerisulphate solution.* (The commercial article is sometimes adulterated with acetic acid (8). This is removed by spreading the pulverised salt on the bottom of an Erlenmeyer flask through which air purified with sulphuric acid is passed, until the smell of the acetic acid has disappeared. The flask is placed in a boiling water bath so as to accelerate the process). The commercial article contains varying amounts of crystal water and cerosalts. The preparation of the solution therefore takes place in the following way (8): About 1 g pulverised cerisulphate is suspended in about 100 cc. of water and dissolved by addition of 30 cc. of concentrated sulphuric acid, if desirable during slight heating, and diluted with water to about 750 cc. Of this dilution 2.00 cc. are placed in a centrifuge tube and, after a potassium iodide crystal has been added, titrated with 0.001 n sodium thiosulphate solution (N cc.) with starch indicator. If now it is desired to find the amount of cerisulphate solution (x. cc.) to be diluted to 1000 cc. in order to become 0.001 n we have

$$2 : N = x : 1000;\ x = 2 \cdot 1000 : N.$$

Accurate adjustment is unnecessary. The solution, if kept in the dark, can be used for several months.

5) *0.001 n sodium thiosulphate solution*, made by dilution of 10 cc. of 0.1 n thiosulphate with 12 cc. of 1 n sodium hydroxide and water to 1 000 cc.; the solution will keep for several weeks. The factor is revised at suitable intervals by adjustment to a 0.001 n bromate solution. For the adjustment is used 20 or 25 cc. of bromate solution, which is placed in a 100 cc. Erlenmeyer flask and after the addition of 5 or $6^1/_4$ cc. of 4 n sulphuric acid respectively and some potassium iodide crystals, is allowed to stand (in the shade) for 1 minute, whereafter it is titrated with the thiosulphate solution (with a starch indicator).

6) *Crystalline potassium iodide* with crystals of about the size of a pinhead.

7) 2 ‰ *starch solution* (starch indicator Pharm. Dan. 33).

Taking of the blood samples:

Capillary blood from babies was taken in the following way: The foot and lower part of the crus were placed for about $^1/_2$ minute in as warm water as could be tolerated (beware of scalding) and dried by vigorous rubbing with a clean bath towel. With a pointed lancet a puncture a couple of millimeters deep was made in the heel. Bleeding was promoted by making milking movements on the heel of the dorsally flexed foot. About 1 cc. of blood is easily obtained, and this is enough for a double estimation. The heel is dressed with a dry sterile dressing. Rats blood was obtained a. m. *Plum.* (7). The blood was allowed to stand for about 2 hours at room temperature for retraction of the clot. (If the amount of blood is scanty it can be used to more advantage by removing the clot with a fine glass hook, after centrifuging, if necessary, for 10 minutes at maximal velocity). Before the serum is pipetted off, it is centrifuged for at least 10 minutes at maximal velocity.

Analysis:

0.5 cc. of ammonium oxalate solution is transferred to a centrifuge tube; 0.2 cc. of serum is added and mixed with it

by gentle shaking. The capillary pipette is washed with 0.2 cc. of water and the mixture shaken again. Then the pipette is washed once more with 0.2 cc. of water, the sides of the tube being carefully rinsed with it, and it is left as a layer on the surface. The glass is closed with a tight fitting (fresh) rubber stopper. After standing at least 5 minutes, centrifuging for 5 minutes at 3000 R.P.M., after which the tube is placed in a glycerine bath in an incubator at 45—50° till the next day.[1]

The glycerine is washed off under the tap. The sides of the tube are washed with 1 cc. of water and centrifuging is carried out for 5 minutes at 3000 R.P.M.

The fluid is removed with a capillary siphon with a curved point. The sides are washed with 1 cc. of solution of ammonia and it is vigorously shaken, (the greater part of the precipitate is not suspended), and the sides are again washed with 1 cc. of solution of ammonia, and centrifuging is carried out as before. The fluid is removed. Two more washings are carried out each time with 2 cc. (not as in the first washing 2·1 cc.) of solution of ammonia with gentle shaking, centrifuging, and removal of the fluid.

The precipitate is dissolved in 0.5 cc. of sulphuric acid, standing in a boiling water bath for some minutes. Stirring is unnecessary, but dissolving can be promoted by gentle shaking after one or two minutes in the water bath. After cooling to room temperature 2.00 cc. of cerisulphate solution are added and carefully mixed with the sulphuric acid by shaking. If there are several analyses to be done it is advisable to add cerisulphate to 4 tubes at a time, since it is then possible to get the necessary minimal time of standing of 3 minutes for the first tube and too long a time of standing for the last ones is avoided.

A potassium iodide crystal is now added which is dissolved by shaking, and after standing for about 15 seconds titration is done with sodium thiosulphate, a couple of drops of starch solution being added when the iodine colour has almost disappeared.

For the *blank determination* 0.5 cc. of sulphuric acid is transferred to a centrifuge tube; addition of cerisulphate and

[1] If a more accurate temperature regulation device is used, the glycerine bath can be dispensed with.

titration as described. The blank determination is always carried out as a double determination and a difference of more than 0.02 cc. should not be tolerated.

Calculation: From the amount of thiosulphate used for the blank determination is subtracted that used for the analysis. If the difference is N cc. we have: N cc. consumed 0.001 n thiosulphate corresponds to 10 N mg% calcium. Correction is made for the thiosulphate factor.

P. S. The use of 0.1 cc. of serum has been tried for the analysis. The results were fairly good, but the method is somewhat less stable. It should at any rate only be used by highly skilled investigators and with due checking by 0.2 cc. analyses or by the use of standard solutions.

Summary.

It is shown that RAPPAPORT & RAPPAPORT's method for the microestimation of serum calcium yields too low results. A modification of the method is indicated consisting chiefly in the precipitation of calcium oxalate taking place at 45—50° C. The modified method is described in detail. 0.2 cc. of serum is used for a single determination.

References.

1. FABER, M.: Ugeskr. f. Læg. *103*, 187—88, 1941. — 2. GROÁK, B.: Biochem. Ztschr. *212*, 47—52, 1929. — 3. KUTTNER, T. & COHEN, H. R.: J. Biol. Chem. *75*, 517—31, 1927. — 4. MILLER, R. P. & KIRK, P. L.: Mikrochemie *14* (N. F. 8), 15—22, 1933—34. — 5. NORDBÖ, R.: Biochem. Ztschr. *246*, 460—62, 1932. — 6. PEDERSEN, J. G. A.: Beretn. fra Forsøgslab., Kgl. Vet. & Landbohøjsk. *163*, 78—91, 1935. — 7. PLUM, C. M.: Acta physiol. Scand. (in press). — 8. RAPPAPORT, F. & RAPPAPORT, D.: Mikrochemie *15* (N. F. 9), 107—10, 1934. — 9. SENDROY, J.: J. Biol. Chem. *144*, 243—58, 1942. — 10. SIWE, S. A.: Biochem. Ztschr. *278*, 442—46, 1935. — 11. SOBEL, A. E. & SOBEL, B. A.: J. Biol. Chem. *129*, 721—28, 1939. — 12. YOSHIMATSU, S.: Tohoku J. Exp. Med. *15*, 355—62, 1930.

Added in the proof: After this work had been finished, JOSEFSON's micromethod (Rev. franc. pediatr. *15*, 417—22, 1940) came within the author's notice. It could not, however, change the considerations leading to the choice of RAPPAPORT & RAPPAPORT's method.

CAL LIBRARY

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KØBENHAVN, S. MONRAD, KØBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXXI. Fasc. 3
25: III. 1944

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag
UPPSALA 1944

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

93 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Snéd. 20.

ACTA PÆDIATRICA

FROM THE STATE INSTITUTE OF HUMAN GENETICS AND RACE BIOLOGY, UPPSALA — HEAD: PROFESSOR GUNNAR DAHLBERG, M. D., LL. D.

The Prognosis of Poliomyelitis.

By

BIRGER JÖNSSON.

The object of this work is to try to arrive at an estimate of the frequency with which paralyses in poliomyelitis will remain or even bring about reduced capacity for work or complete invalidity, or to what extent the patients will recover so that their capacity for work is more or less restored. As far as I have been able to ascertain, this problem has not formerly been subjected to any more extensive research. Clinical investigations that have been carried out concerning the course of this disease have rarely been carried beyond determining the state of the patient at the end of the period when the acute symptoms have disappeared. As far as the acute symptoms are concerned an effort has been made to distinguish between different types. Thus MEDIN (1896) suggested that a distinction could be made between patients of the bulbar type and those mainly having spinal symptoms, and he also pointed out that there were patients with symptoms of a considerable number of other types, as, for instance, cases reminding of polyneuritis, ataxia etc. WICKMAN (1907) divided the cases into meningeal, bulbar and spinal categories and also accepted Landry's progressive paralysis as well as other minor groups.

It is well known today that the symptoms can be of very varying character. In a rough way the cases can be grouped into several separate types but the number of transitory and miscellaneous types is so great that there is hardly any prognostic value attaching to such a grouping. This is apparent from the fact that in many instances death may occur so rapidly that to make a forecast at an early stage is hardly of any practical importance. We know that dangerous cases above all are those presenting

paralyses of the respiratory muscles and that among these there are instances where life can be saved by recourse to special treatment (artificial respiration).

When taking a longer view of the prognosis processes of another kind must be considered. During the acute stage nerve cells are destroyed to a larger or smaller extent and we have not so far attained any effective therapy, i.e. a method whereby such destruction can be effectively checked. The course is irregular and in an individual case it is impossible to predict at an early stage where the process of destruction will terminate.

Thereupon the patient experiences successive improvements. To begin with, as to a certain extent the injuries are not definite, at least part of the paralyses will subside. Cells whose function had been inhibited resume functioning; oedema producing functional defects disappear, etc. Improvements of this type develop fairly fast and result in a certain amount of recovery from the climax of the disease until all acute symptoms pass away. In the course of this relatively short period very great improvements may set in. But we do not actually know to what extent such changes for the better usually occur, the reason being that a careful examination of the patient at the height of the disease must be avoided. Exact knowledge is therefore lacking concerning the severity of the paralysis at climax, and that is why it is also impossible to make an accurate comparison between the state of the patient at climax and at release from the epidemic hospitals where such cases are usually cared for.

The third period in the course of the disease is characterized by a slow active recovery, resulting in the muscles regaining their functioning power to a greater or smaller extent. This improvement is, however, partly due to adaptation. The patient will teach himself the use of muscles other than those paralysed, or train up still functioning sections of partially paralysed muscles. These processes go on for a period of years. No investigations purporting to show more definitely to what extent improvements of this kind take place have been found in the literature to which the writer has had access excepting in a study by NETTELBLAD 1939, to which reference will be made later on. The information

which is available usually confines itself to stating the number of remaining leg, arm, trunk and combined pareses after an epidemic. (LOVETT and LUCAS, 1908; WICKMAN, 1907; WERNSTEDT, 1917; and others.)

In some works the subject is more vaguely dealt with, and it is of course generally known that improvements do occur. But in a way it is surprising that more definite facts are not available concerning the discussions that have arisen around the treatment of this disease. In English speaking countries the view has been held that to achieve the utmost degree of recovery the infected cells ought to be allowed to rest as much as possible. Proceeding from this theoretical viewpoint use has been made of a method whereby the patient is kept immobilized during the acute stage for one or two months, whereupon a plaster bandage is applied and is allowed to remain as long as »necessary». This method is considered to have given very good results. It should be expected that there existed statistics showing that treatment by immobilisation produces better results than those obtained by allowing nerve cells and muscles to function. From a theoretical point of view it could be assumed that the use of nerve cells and muscles would yield a stimulus for better recovery after the disappearance of the acute symptoms. (It is generally agreed, however, that during the acute stage, which lasts 3 to 4 weeks, the patient should be perfectly at rest. This treatment is in fact necessary because of the state of the patient.) I have, however, been unable to find more definite information of the result of the immobilisation therapy, nor any comparative figures in regard to treatments of a more functional character. In a study by HENRY and FLORENCE KENDALL (1939) the benefits of treatment by immobilisation are claimed to have been »so frequently demonstrated» that they are obvious; yet no figures are supplied nor any other accurate details possessing the value of a definite proof to a critical reader. Similar opinions are expressed in a number of works. Recovery is spoken of as occurring to a great extent, and so on. To quote such statements in this connection would hardly serve any practical purpose since they are merely an expression of more or less subjective views.

Information of a more definite character is furnished in the orthopedic literature. Here we find data concerning the effects of treatment on patients complaining of lingering troubles due to paralysis. But it is safe to assume that the kind of records collected by this means is selected. No patient that recovers completely or is left with only slight symptoms asks for help. This group is missing and nothing is known about its size. Investigations of this kind will in other words fail to give an estimate of the prognosis of poliomyelitis on an average. Data prepared by HAGLUND (1913) might be quoted by way of example. The latter reports 442 patients, on whom 1258 operations were performed, resulting in more or less positive improvements. Dealing with the treatment of all the 569 patients that were attended to for sundry defects the report shows that 1185 joint regions were more or less affected. 248 patients showed defects in one joint region, either one-sided or double. In most cases (more than half) it was the joints of the lower extremities which were affected. 43 patients showed combined defects and in most of these cases the joints of the feet or at least of the lower extremities were affected. It is possible that patients applying for help were above all those who had defects in the lower extremities, and that the number of defects of this description was therefore disproportionately heavy. The special significance of such defects should not be overlooked. A patient, for instance, who is unable to walk on account of a defect in his left leg is an invalid in a much wider sense than one with a similar defect in his left arm. Of course comparisons of this type are of unquestionable interest to orthopedists, but the information derived from them is inadequate, if we wish to arrive at a more comprehensive estimate of the general prognosis.

Some interesting information in this connection has been advanced by JACKSON (1937) concerning an epidemic in Manitoba where 539 cases were dealt with. Out of these, 404 cases are stated to have recovered completely, 102 only partially and 33 died. It is further claimed that in 22 cases complete recovery was to be anticipated, whilst only 40 looked like becoming more or less deformed. No supplementary investigations were, how-

ever, carried out to substantiate the latter view, whilst the high proportion of recoveries would seem to suggest that a large number of abortive cases must have been included in the material. Under such circumstances these figures cannot shed much light on the question with which the present work is concerned.

An investigation that is of greater interest is one carried out by ÅKE NETTELBLAD (1939), dealing with 227 cases of poliomyelitis, the majority of which (190) occurred in 1936. This work not only deals with the course of the disease during the acute stage but also furnishes information obtained through a supplementary investigation in 1938. The length of observation was thus insufficient to provide definite information for some of the cases as to what the final state will be (the writer himself points out that an extended time of observation would have been of value); nevertheless in many instances the observation time would appear to be quite sufficient. His figures show that out of 143 cases of paresis 15.4 per cent died of poliomyelitis, 67.8 per cent were left with defects whilst 16.8 per cent recovered completely. 11.1 per cent were disabled, or nearly disabled, for work. Questions regarding patients' maintenance, nursing costs, etc. are not considered, nor is any detailed description given of the character of the paralysis.

The present investigation is based on cases of poliomyelitis during an epidemic in 1935—37 within an area south of Stockholm, viz. the town of Eskilstuna and its environs. The material has previously been used for an epidemiological and clinical study (JÖNSSON, 1938), which is the reason why I am referring to this work in regard to the character of the material. The epidemics comprised 266 cases showing paralysis, and 62 cases which were classified as abortives. In the acute stage there were 48 deaths. The rest, numbering 280 cases, could thereupon be followed up. It was found that 9 cases died from sundry causes, out of which, however, 4 cases could be partly attributed to the poliomyelitis. The patients had incurred defects in the respiratory muscles and a subsequent infection (one case of pneumonia, one of tonsillar angina, one enteritis, one bronchitis) resulted in death. If respiration had not been defective, these patients

would possibly have survived. Two other patients, one of whom was an abortive case, could not be found. 269 cases were consequently followed up.

Particulars regarding the state of health at the time of release from hospital were obtained from the journals. Here it may be pointed out that during the acute stage the patients were under the care of the present author who also kept the journals. When the subsequent investigation was organized the patients were in the first place written to. Then they were all called upon and medically examined, with the exception of 19, who had moved to other parts of Sweden so that they could not be reached. However, by writing to them repeatedly it was possible to extract fairly complete information from these patients as well, and there is therefore no reason for not taking them into account. Enquiries were also made at convalescent homes to ascertain what nursing, if any, the patients in question had undergone. I should like in this connection to express my sincere gratitude to Professor HENNING WALDENSTRÖM for giving me access to the records of the Stockholm Home for Disabled. I am also greatly indebted to him for the hints and suggestions he gave me in registering the cases and assessing them from an orthopedic point of view. My best thanks likewise go out to the district nurses for their kind assistance in the conduct of the supplementary investigations. Among the institutions from which information was collected may be named the Eugenia Home and the medical ward of the Eskilstuna Hospital. Information was furthermore obtained from pension councils, boards of poor houses, the Eskilstuna social registry office, and from health insurance offices. The writer has thus tried to be as thorough as possible in the obtaining of information. Much time had to be spent on the investigations, but in spite of that it was not possible to obtain absolutely uniform and clear information with regard to all the cases. The reason is that when classifying cases with reference to the degrees of defects it is difficult to prevent subjective influences from creeping in. Some cases may lie on the borderline between slight and medium defects, and would therefore possibly be differently assessed by different

investigators. It is also obvious that to a certain extent statements concerning patients' capacity for work will be of a subjective character. But inaccuracies of this kind can never be quite avoided, and are for the purpose of this investigation hardly of any great importance.

As to the character of the treatment it should be observed that in the acute stage all the cases were as a rule treated with serum (in doses of 10—20 ml. once or several times during the first days as a rule by intravenous as well as muscular injection). Only those patients who had fully recovered or showed traces of but insignificant defects were dismissed. Serious cases, however, stayed on to be transferred to a home for disabled either direct or via the medical ward. All patients having definitive defects had received such orthopedic treatment as had seemed to be indicated at a fairly early stage. The curators of homes for disabled and hospitals have been helpful in finding suitable employment for patients, and, where necessary, a course of technical training was arranged. The sufferers have thus received all the care, supervision and help which it was possible to provide under the medical and social conditions at that time.

In looking at the ages of the patients it should be borne in mind that 82 were under 10 when they fell ill and 187 were above 10. The number of abortive cases was 59 (2 deaths and 1 missing), representing 21.9 per cent, and cases with symptoms of paralysis aggregated 210, or 78.1 per cent. The distribution is seen from Table 1. There are two groups, one comprising 93 cases from Eskilstuna, and another from the population of small towns and the surrounding country, comprising 176 cases.

The observation time reckoning from the onset of the disease amounted to a little more than 5.5 years (the average was 5.7), which means that half the number of patients were observed for a slightly shorter and half for a somewhat longer time. (Cp. Table 2.)

In the first place I propose to account for the state of the patients with regard to invalidity and capacity for work at the end of the supplementary investigation. The result will be seen

Table 1.

Distribution according to age and severity at the acute stage. Town cases and rural cases are accounted for separately.

Degree of severity	Age, years	Town cases	Rural cases	Total
Severe	<10	5	3	8
	>10	6	14	20
Medium-severe	<10	6	12	18
	>10	15	31	46
Mild	<10	12	20	32
	>10	25	61	86
Abortive cases	<10	13	11	24
	>10	11	24	35
Total	<10	36	46	82
	>10	57	130	187

Table 2.

Probable length of interval (median), between the onset of the disease and the re-examination. The cases are grouped according to severity at the acute stage and divided into cases below or above 10 years of age at the onset of the disease.

Degree of severity	Age, years	Number	Median, years
Severe	<10	8	6.2
	>10	20	5.7
Medium-severe	<10	18	6.0
	>10	46	5.6
Mild	<10	32	5.6
	>10	86	5.6
Abortive cases	<10	24	5.8
	>10	35	5.7
All cases	<10	82	5.8
	>10	187	5.6
Total		269	5.7

from Table 3 in which individuals below and above the age of 10 have been separated.

The cases were sorted into a younger and an older group because young persons who were below the age of 15 when this

Table 3.

Distribution according to capacity for work at the re-examination, and severity at the acute stage of the disease. The cases are divided into those below and above 10 years of age at the onset.

Capacity for work	Severe		Medium-severe		Mild		Total		Abortive cases	
	<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10
No capacity	3	3	—	1*	—	—	3	4	—	—
Reduced »	5	13	6	22	2	5	13	40	—	—
Good »	—	4	12	23	30	81	42	108	24	35
Total	8	20	18	46	32	86	58	152	24	35

* This patient had also contracted progressive spinal muscular atrophy.

investigation was made could not be expected to have gone to work yet. In spite of this the degree of their invalidity and capacity for work has been assessed, but in the absence of actual occupation it has not been possible to verify this assessment in a practical way. In the case, however, of patients who were older than 15 at the onset of the disease the information is reliable. A theoretical reason for such grouping may further be found in the fact that patients who were very young when contracting poliomyelitis may be expected to stand a greater chance of recovering than older ones.

The age limits for an investigation like this can of course be fixed in different ways. The age limits were as a matter of fact chosen so as to ensure that the groups did not become too small. If we disregard the abortive cases it will be seen that 7 cases, of which 3 were below 10 years of age, are totally disabled; in 53 cases where 13 were below 10 years of age capacity for work is reduced, whilst the remaining 150 cases are in full work. This means that with the exception of the abortive cases the majority of them, viz. 71.4 per cent, are fit for work. A comparison between those above the age of 10 and those below shows that at the time of this investigation 42 out of 58 cases below 10 years of age, or 72.4 per cent, were fit for work. The number of cases is too small to permit of conclusions in regard to a difference between the age

groups. The figures are approximately on the same level. As the number of cases considered is rather limited I have felt that it would not be practical to submit figures for a finer grouping in regard to age. If we consider the figures relating to the severity of the disease at its onset without regard to age we find, as might have been expected, that capacity for work in all abortive cases is generally good. This is, of course, hardly of any interest. Further, only 7 out of 118 light cases, or 5.9 per cent, show reduced capacity for work, whilst none are totally disabled. In the medium cases the figures are worse. Of these, 28 out of 64 cases, or 43.8 per cent, show reduced capacity and 1 case is totally disabled. Looking finally at the serious cases we find that only 4 out of 28, or 14.3 per cent, are able-bodied; 18, or 64.3 per cent, show reduced capacity, and 9, representing 22.4 per cent, are totally disabled. In other words, the tendency, as anticipated, follows a parallel course: the graver the symptoms in the acute stage, the greater the reduction in the remaining capacity for work. Attention might here be called to the fact that the cases were classified according to their degrees of severity at the time when they passed through the acute stage. What surprises us a little is that the prognosis should prove so good even for medium and serious cases. Among the 20 serious cases who were above the age of 10 at the onset the majority regained capacity for work to some extent, whilst 4 were fair recoveries. From a prognostic point of view this implies that even in serious cases there is no need for despair. On the contrary, the patient may be fortunate enough to recover his full ability for work. The prognosis depends to some extent on the question as to which groups of muscles are put out of function. In reference to this point further particulars are provided in the following reports on the character of the paralysis relating to the 4 cases who regained good capacity for work.

Case 1. T. I. O. born 19.10. 1921. Fell ill 19.11. 1936. When the acute stage subsided there was evidence of trunk paresis, paresis in the arms as well as in the joints of the knees and right foot. Underwent operation 6.5. 1937. The proximal end of M. flex. pollic. long. sin. was fixed to os. metacarple I. The subsequent investigation showed full

recovery in the legs and a remaining slight paresis in the left arm and hand as well as in the right elbow and shoulder joint, also a moderate trunk paresis. Was granted relief by the board of pensions to go through a business school. Is now completely self-supporting as clerk.

Case 2. E. A. M. born 6.5. 1923. Fell ill 4.1. 1936. Was suffering from trunk paresis, paresis in right arm and both legs on release from epidemic hospital. At subsequent investigation the right arm was somewhat weak, but there was no trunk paresis. Moderate paresis in left leg, more pronounced in right foot and knee joint. Walks with help of bandage. Is fully self-supporting as clerk.

Case 3. L. M. L. born 16.9. 1924. Fell ill 16.8. 1936. There were pareses in both legs and in the trunk at release from epidemic hospital. Operated 15.4. 1938. Double-sided correction of the flexion position of the hip joints. At subsequent investigation the patient still had a trunk paresis, a pronounced paresis in the right leg and a moderate one in the left. Relief granted by the board of pensions enabled her to learn needle-work and to buy an electric sewing machine. Now makes her own living.

Case 4. L. M. R. born 17.8. 1910. Fell ill 16.10. 1935. Had pareses in the legs and trunk at release from epidemic hospital. Operated 24.8. 1937. Transplantation of muscles from m. biceps of left leg. A moderate paresis remained in right leg and a more pronounced one in left. Trunk somewhat weak. Became a workshop hand after going through a course of training granted him by the board of pensions, and now earns as much as his comrades.

It is interesting in this connection to get figures showing to what extent patients were able to make their own livings at the end of the subsequent investigation. (See Table 4.)

We find that out of 28 patients constituting the most serious cases at onset, 13 have full capacity for self-support. The same capacity applies to 58 out of 64 medium cases and to 117 out of 118 light cases. The table gives separate figures for men and women as working conditions for either sex are different. The ages have also been separated into individuals below and above 10, the reason being that the information in the former category is to some extent of a subjective character. In such cases the question is: Supposing the paralysis will remain when the patient grows older, to what extent will this affect his ability to make a

Table 4.

Distribution of the patients according to their ability to support themselves at the re-examination and severity at the acute stage. The cases are also divided up with regard to sex and age, i.e. being below or above 10 years of age at the onset of the disease.

Degree of severity	Ability to support themselves at the re-examination										Total
	No ability		1/3		1/2		3/4		Total ability		
	<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10	
Men											
Severe	2	3 (3)	—	2 (2)	—	1 (1)	2	3 (1)	—	6 (2)	19 (9)
Medium-severe	—	—	—	—	—	—	—	—	13	22	35
Mild	—	—	—	—	—	—	—	—	19	46	65
Total	2	3 (3)	—	2 (2)	—	1 (1)	2	3 (1)	32	74 (2)	119 (9)
Women											
Severe	1	—	—	1	—	—	—	—	3	4	9
Medium-severe	—	—	—	1	—	—	—	5	5	18	29
Mild	—	—	—	—	—	—	—	1	13	39	53
Total	1	—	—	2	—	—	—	6	21	61	91
Men + Women											
Severe	3	3 (3)	—	3 (2)	—	1 (1)	2	3 (1)	3	10 (2)	28 (9)
Medium-severe	—	—	—	1	—	—	—	5	18	40	64
Mild	—	—	—	—	—	—	—	1	32	85	118
Total	3	3 (3)	—	4 (2)	—	1 (1)	2	9 (1)	53	135 (2)	210 (9)

The figures within brackets indicate persons who for a certain time had or still have old-age pension.

living? All in all we find that 188 out of 210 cases, i.e. 89.5 per cent, are capable of supporting themselves fully whilst only 6 have been deprived of all power to help themselves. With reference to the degrees of self-supporting capacity under consideration it should be observed that special arrangements have been made to enable patients to make the utmost use of their individual qualifications. By means of operations, prostheses

etc. as also by technical training and help in finding employment every effort has been made to facilitate their settling down to a decent human life. In the case of an invalid it is of course of the utmost importance that he is afforded the personal satisfaction derived from the feeling that he is capable of contributing something towards his support. With regard to the nature of

Table 5.

Total costs for attendance in hospital, calculated on the basis of the average costs of the run of the hospital per day. The cases are divided up on the towns and the country and according to sex and severity at the acute stage.

Degree of severity	Town cases		Rural cases		Town cases + rural cases	
	Number of cases	Costs, Sw. Cr.	Number of cases	Costs, Sw. Cr.	Number of cases	Costs, Sw. Cr.
Men						
Severe	6	11 618: 43	13	26 523: 72	19	38 142: 15
Medium-severe .	7	3 782: 38	28	21 243: 53	35	25 025: 91
Mild	16	2 981: 10	49	9 208: 96	65	12 190: 06
Abortive cases .	15	1 760: 78	23	2 683: 40	38	4 444: 18
Total	44	20 142: 69	113	59 659: 61	157	79 802: 30
Women						
Severe	5	5 187: 48	4	11 428: 79	9	16 616: 27
Medium-severe .	14	6 765: 79	15	12 799: 46	29	19 565: 25
Mild	21	3 070: 62	32	5 139: 17	53	8 209: 79
Abortive cases .	9	1 265: 37	12	1 340: 18	21	2 605: 55
Total	49	16 289: 26	63	30 707: 60	112	46 996: 86
Men + Women						
Severe	11	16 805: 91	17	37 952: 51	28	54 758: 42
Medium-severe .	21	10 548: 17	43	34 042: 99	64	44 591: 16
Mild	37	6 051: 72	81	14 348: 13	118	20 399: 85
Abortive cases .	24	3 026: 15	35	4 023: 58	59	7 049: 73
Total	93	36 431: 95	176	90 367: 21	269	126 799: 16

occupation it may be mentioned that 55 were able to carry on with their previous trades whilst 42 learnt new trades. Particulars on this point apply only to persons above the age of 10 who had a definite trade before.

Table 5 has been drawn up to show how public funds are affected by provision for the patients in question. These figures comprise both the cost of treatment at the epidemic hospital during the acute stage as well as the cost of staying at nursing homes to which the patients were transferred. The same table specifies the cost per day of running the hospital in question. This amounts to a total of 126 799: 16 Sw. Cr., made up as follows: serious cases: 54 758: 42; medium cases: 44 591: 16; light cases: 20 399: 85; abortive cases: 7 049: 73. It may also be pointed out that the average cost amounts to 1 955: 66 per serious case: 696: 74 per medium case; 172: 88 per light case, and to 119: 49 per abortive case. Against these expenses should be set up the results previously accounted for, showing that the majority were in due course able to support themselves completely, whilst a certain proportion could contribute something towards their own upkeep. It is, however, impossible to use these figures for making an estimate of the additional burden which might have fallen on public funds if nursing arrangements had not been made to the extent which was the case. No one can say how the cases would have developed from a prognostic point of view if facilities had not been granted for different kinds of orthopedic treatment, for technical training, etc. I can only say that an intimate knowledge of the cases has led to the general impression that the results would have been far worse if provision had not been made for subsequent care. This is after all only natural. The very fact that some cases have warranted the application of relatively expensive treatment proves that positive results have been confidently looked for. These cases have not been regarded as hopeless in spite of very serious defects which were apparent in some of them.

The expenses caused by the disease have been partially covered by the patient either direct or indirect with the help of a health insurance fund. Some of the subsequent expenses have

Table 6.

Total costs at the acute stage of the disease for cases of different severity. The costs are distributed on the state and the municipalities (towns or county councils), the patients themselves and the sick-relief funds (sjukkassor).

Degree of severity	Costs for							
	The municipalities		The patients		The sick-relief funds		Total	
	No. of cases	Costs, Sw. Cr.	No. of cases	Costs, Sw. Cr.	No. of cases	Costs, Sw. Cr.	No. of cases	Costs, Sw. Cr.
				Men				
Severe . . .	19	61 162: 06	13	8 282: 70	5	3 034: 00	37	72 478: 76
Medium-severe	25	30 706: 22	16	2 123: 96	4	2 598: 70	45	35 428: 88
Mild	9	3 933: 69	22	1 939: 25	4	1 671: 00	35	7 543: 94
Abortive cases	0	—	5	89: 50	5	392: 00	10	481: 50
Total	53	95 801: 97	56	12 435: 41	18	7 695: 70	127	115 933: 08
				Women				
Severe . . .	9	18 794: 57	7	10 001: 06	1	3 732: 00	17	32 527: 63
Medium-severe	22	14 000: 37	14	3 603: 43	4	2 234: 25	40	19 838: 05
Mild	4	1 346: 30	15	947: 90	4	615: 50	23	2 909: 70
Abortive cases	0	—	3	62: 00	2	116: 00	5	178: 00
Total	35	34 141: 24	39	14 614: 39	11	6 697: 75	85	55 453: 38
				Men + Women				
Severe . . .	28	79 956: 63	20	18 283: 76	6	6 766: 00	54	105 006: 39
Medium-severe	47	44 706: 59	30	5 727: 39	8	4 832: 95	85	55 266: 93
Mild	13	5 279: 99	37	2 887: 15	8	2 286: 50	58	10 453: 64
Abortive cases	0	—	8	151: 50	7	508: 00	15	659: 50
Total	88	129 943: 21	95	27 049: 80	29	14 393: 45	212	171 386: 46

been defrayed by the patient through premiums previously paid. Contributions have also been made by the state and the municipality (the town and the county council). Table 6 gives an account showing how the expenses are divided.

The figures in this table are not altogether accurate. No consideration has been given to lost wages nor has it been possible

to obtain reliable figures on all points (particularly as regards »personal expenses»), but these shortcomings can hardly be very great and on the whole the figures must be fairly reliable.

The total expenses are found to run into 171 000: — Sw. Cr. and, on an average, a serious case costs 3 571: — Sw. Cr., a medium case 863: — Sw. Cr., a light case 88: — Sw. Cr., and an abortive one 11: — Sw. Cr. Mention should also be made of the fact that these figures do not include the cost for the epidemic hospitals. These are rather in a class of their own inasmuch as official precautions against infectious diseases require the patient to submit to special treatment which, however, is given free of charge. The costs specified in this table relate in other words to treatment given after the acute stage has passed over. In spite of this it appears that the more serious the case is the greater is the proportion of the cost contributed by public funds. In the preparation of these figures the costs have been divided among the total number of cases in the corresponding group. (Cp. Table 1.) Another interesting point is the duration of the treatment including the length of stay at the hospital. This is dealt with in Table 7.

Table 7.

Probable period of treatment (median) for cases of different severity divided into those below and above 10 years of age at the onset of the disease.

Degree of severity	Age, years	Number of cases	Median, days
Severe	<10	8	323.0
	>10	20	285.5
Medium-severe	<10	18	135.5
	>10	46	116.4
Mild	<10	32	24.8
	>10	86	21.4
Abortive cases	<10	24	18.8
	>10	35	18.0
All cases	<10	82	27.7
	>10	187	29.4
Total		269	28.7

Table 8.

Degree of severity at the re-examination with regard to symptoms. The patients are grouped according to severity at the acute stage of the disease, and after sex and age, i.e. being below or above 10 years of age at the onset.

Severity at the acute stage of the disease	Number of cases	Severity at the re-examination							
		Severe		Medium-severe		Mild		Sound	
		<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10
Men									
Severe	19	4	9	—	3	—	3	—	—
Medium-severe .	35	—	—	4	6	6	16	3	—
Mild	65	—	—	—	—	6	25	13	21
Women									
Severe	9	4	4	—	1	—	—	—	—
Medium-severe .	29	—	1	2	10	3	11	—	2
Mild	53	—	—	—	—	5	17	8	23
Men + Women									
Severe	28	8	13	—	4	—	3	—	—
Medium-severe .	64	—	1[1]	6	16	9	27	3	2
Mild	118	—	—	—	—	11	42	21	44

[1] The patient has progresseive spinal muscle atrophy.

In abortive cases the probable period of treatment (the median) turned out to be 18—19 days. In other words, half the number of cases stayed a little longer and the other half a little shorter time. Light cases show a median of somewhat more than 3 weeks, in medium cases it is a little more than 4 months, and in serious cases the median is a little more than 1 year. But it should be borne in mind that these figures vary. Among the serious cases there are, for instance, individual patients whose treatment lasted close on 3 years.

It is also of interest to consider the cases from a purely medical point of view regardless of the social aspects with which the

present study is concerned. Information has therefore been given in Table 8 showing first of all to what extent patients have improved. The details given in this table are of a comprehensive character.

Putting abortive cases aside we find that out of a total of 210 cases 22 could be classified as serious at the subsequent investigation. In one of these the patient contracted progressive spinal muscular atrophy (the symptom of this disease already existed before the patient fell ill). 26 are regarded as medium cases and 92 as light ones. The rest, numbering 65 cases, are considered to be in good health. Remaining reflex disturbances among the latter were not considered so significant as to render it necessary to give special attention to them.

We find a constant parallel relation between the degrees of severity of the symptoms at the onset and the state of the patient at the subsequent investigation. None of the light cases display severe or medium symptoms, but 53 have remaining symptoms whilst on the other hand 21 patients out of the 28 who were seriously ill from the beginning retain severe symptoms. This table does not agree with the information we have given regarding the patients' capacity for work and their ability to support themselves. In other words, the figures show that in quite a number of cases with substantial remaining symptoms the patients are fit for work and are able to support themselves wholly or partially. The subsequent investigation reveals that among the 21 serious cases 10 can support themselves and 1 can do so in part. Among the 26 medium-severe cases 20 can support themselves and 6 can partly do so.

Another point of interest is to gain an estimate of the juncture at which the improvement sets in. In this respect we have to rely mainly on the personal opinions of the patients. Seeing that the symptoms of their disease and paralysis are of special interest to them it is reasonable to assume that they will have made very accurate observations on themselves. Distinct value may therefore be attached to these statements. It appears from Table 9 that positive improvements are assigned by the patients to greatly varying junctures.

Table 9.

Distribution with regard to the time of the main phase of recovery. The cases are grouped according to severity at the acute stage of the disease, and age, i.e. being below or above 10 years of age at the onset.

Time of recovery		Severe		Medium-severe		Mild		Total	
		<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10
1st month of illness	good	—	—	2	1	18	29	20	30
	medium-good	—	—	1	—	—	—	1	—
	bad	—	—	—	—	—	—	—	—
1st–6th month of illness	good	—	—	1	4	6	40	7	44
	medium-good	—	—	—	2	2	2	2	4
	bad	—	1	1	—	—	—	1	1
6th–12th month of illness	good	—	—	2	4	2	3	4	7
	medium-good	—	1	—	6	—	2	—	9
	bad	—	—	1	—	—	—	1	—
2nd year of illness	good	—	—	1	4	—	3	1	7
	medium-good	—	2	—	7	1	2	1	11
	bad	—	1	—	1	—	—	—	2
3rd–5th year of illness	good	—	—	4	3	2	2	6	5
	medium-good	2	10	3	11	1	3	6	24
	bad	6	5	2	3	—	—	8	8

Some of the light cases in particular are found to have undergone a fairly early improvement, i.e. at a time immediately following the disappearance of the acute stage. The majority are inclined to put this down to a period of 1 to 6 months. In the medium cases the figures are fairly equally distributed over the first and second years and in the serious cases the improvement is stated to have mainly occurred after the third year. Thus, the impression inferred from these approximate statements is that the graver the case, the later does the improvement take place. In some respects this is but natural. If the paralyses are mild, this is apt to signify that to a fairly large extent the injuries, too, are mild and therefore susceptible to early improvement. If, on the other hand, the symptoms are more pronounced, the processes of recovery called for are of an entirely different and much slower type, so that it will take time before the patient

Table 10.

Distribution with regard to recovery before, during or after physico-orthopedic treatment. The cases are grouped according to severity at the acute stage of the disease, and according to age, i.e. being below or above 10 years of age at the onset.

Time of recovery in relation to physico-orthopedic treatment	Severe		Medium-severe		Mild		Total	
	<10	>10	<10	>10	<10	>10	<10	>10
Before treatment	—	—	—	—	—	—	—	—
Before and during treatment	—	—	—	—	—	1	—	1
During treatment	—	—	2	2	—	3	2	5
During and after treatment	—	1	—	4	—	—	—	5
After treatment	7	18	11	31	7	13	25	62
Not treated	1	1	5	9	25	69	31	79
Total	8	20	18	46	32	86	58	152

can notice any result in the form of an improved function. It is particularly interesting to note that in serious cases the improvement is stated to have come so late. It should be remembered that the patient himself gave the time at which he thought the principal improvement to have occurred, so that these statements are essentially subjective. But in spite of this it should be possible to supplement the statement previously made regarding the severe cases with the assertion that such cases do not only possess the possibility of essential improvements but that an improvement can also occur after a very long interval. There is no reason for giving up hope altogether even if the paralyses have spread out and a long time passes before a marked change for the better is experienced.

In table 10 some information is given to illustrate finally the part played by orthopedic treatment in bringing about the improvement of patients. 110 out of 210 patients, or 52.4 per cent of the cases, do not appear to have received orthopedic treatment. In practically none of these cases is there any evi-

dence to show that any such treatment was indicated as a means of helping the patients. There is one exception in the case of a patient whose parents objected to the child receiving orthopedic treatment. Among the others it can be seen that in a few cases, i.e. 13, or 6.2 per cent, the improvement occurred before and during the treatment, which would signify that the process of correction commenced to take effect almost simultaneously with the performance of the orthopedic treatment. In 87 cases patients reported improvement after the orthopedic treatment was applied. Some of the improvement must of course be attributed to restorative processes within the body, but it is not possible to distinguish between the effect produced by the treatment itself and the effect due to other processes. For the sake of thoroughness it should be added that on a considerable number of patients receiving orthopedic treatment large and small operations had been carried out, whilst some of the patients had only received so-called physico-medical treatment.

From a clinical point of view it is of interest to try to obtain a more differentiated picture of the defects remaining after the processes of correction have been passed through and the forms of treatment which it is possible to use at present have been resorted to. Such a research does not offer much scope for the preparation of a statistical review of the changes apparent in the individual cases. These are of an extremely varying nature. A characteristic feature of poliomyelitis is that almost any group of muscles can be afflicted with reduced functioning. It is impossible to classify the cases with regard to the joints having defective functions in a limited number of groups. The result would be that we should get the same number of groups as cases showing defects. It will suffice to demonstrate that, excluding abortive cases, out of a total of 194 cases showing pareses there were 133 patients still suffering from paresis, 11 had only reflex inhibitions and 50 had no symptoms at all. Further, whereas cases of paresis of the urine bladder were numerous during the acute stage, these were not persisting at the subsequent investigation. In Table 11 an account is given of the individual joints in the 250

Table 11.

Distribution with regard to symptoms in the different joints. D = defective, i.e. reduced active mobility. MD = mildly defective, i.e. normal mobility, but reduced strength. S = sound. The cases are grouped according to severity at the acute stage.

Joint functions	Severe cases = 28 cases, all defective		Medium-severe cases = 56 cases (of these 38 defective, 16 mildly defective and 2 sound)			Mild cases = 110 cases (of these 9 defective, 42 mildly defective and 59 sound)			Total	
	D + MD		D + MD		MD	M + MD		MD	D	MD
	D	MD	D	MD		M	MD			
Paresis of										
cranial nerves . right	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2
cranial nerves . left	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2
foot joint . . . right	17	7	11	10	2	3	1	6	31	20
foot joint . . . left	23	3	13	8	2	1	1	12	37	14
knee joint . . . right	20	3	5	12	1	1	2	8	26	18
knee joint . . . left	18	7	5	13	5	—	—	10	23	25
hip joint . . . right	22	2	7	16	3	1	2	7	30	23
hip joint . . . left	22	4	7	16	7	—	1	14	29	28
fingers . . . . right	4	7	3	2	—	—	1	5	7	10
fingers . . . . left	4	5	6	3	—	1	—	5	11	8
wrist . . . . . right	4	7	3	3	2	—	1	5	7	13
wrist . . . . . left	3	6	4	9	—	1	—	5	8	15
elbow joint . . right	10	7	3	8	5	—	1	5	13	21
elbow joint . . left	5	7	4	7	3	—	1	7	9	18
shoulder joint . right	10	7	1	9	4	—	1	5	11	21
shoulder joint . left	6	7	4	4	3	—	1	6	10	15
shoulder girdle right	4	8	1	3	1	—	1	—	5	13
shoulder girdle left	5	4	2	3	—	—	—	—	7	7
the neck	5	8	1	11	4	—	4	7	6	27
the trunk	23	3	11	12	8	4	1	16	38	24

Defective cases	75
Mildly defective cases	58
Sound cases	61
Abortive (sound) cases	56
Total	250

Of these 117 cases are quite sound (56 abortive cases and 61 cases with paralysis at the acute stage).

cases examined. In spite of this simplified specification the figures obtained through this grouping are very involved.

This table also sorts the functions into groups designated defective, mildly defective and sound. The group called »mildly defective» has active mobility in the joints with unrestricted movement but is nevertheless subject to some curtailment in the crude strength. In some cases this curtailment is considerable. In other cases it is barely discernible. I have contented myself with this grouping so as not to make the table too complicated. The group »severe cases» is in this table divided with reference to the character of the joints. Under foot joints, for instance, there are 17 serious defects and 7 mild ones. The table does not, however, enable us to determine to what extent we may in such cases be concerned with individuals suffering from a serious or minor defect in some other joint. The joints are, in other words, accounted for individually. Among the severe cases there was, however, none having only mild defects and none that was perfectly sound. In the medium cases is included the group having some serious or mild defects sorted with reference to the individual character of the joints. Then come those with only mild defects and the same applies to them. The sound cases include 11 individuals with reflex disturbances. Among the abortive cases there were 3 with a slight paresis and 3 showing reflex disturbances. No consideration has, however, been given to these symptoms. An examination of the figures for the light cases reveals the anticipated fact that comparatively few joints are defective, but we are here left with the impression that defects occur above all in the lower extremities and in the trunk. If we turn to the medium cases we get the same picture of defects arising mainly in the joint of the lower extremities. Then comes the trunk and in comparatively few cases are the joints of the other extremities affected. Finally, these differences between the extremities and the trunks are also manifest in the severe cases. This question is surveyed in Table 12, showing the number of cases which in accordance with the above definition have some defect in one or both of the lower extremities, in the trunk, or in one or both of the upper extremities.

Table 12.

Survey of remaining pareses at the re-examination in persons who presented reduced active mobility in various joints.

Remaining pareses	Number of cases
Lower extremities: one side	24
Lower extremities: both sides	2
Upper extremities: one side / both sides	8
The trunk	6
Lower extremities + the trunk	11
One of the lower extremities + the trunk	5
One of the upper extremities + the trunk	2
Lower + upper extremities + the trunk	4
One of the lower + one of the upper extremities + the trunk	3
One of the lower + both the upper extremities + the trunk	1
Lower extremities + one of the upper ones + the trunk	6
One of the lower + one of the upper extremities	3
Total	75

Information is also given in this table concerning the number of cases having combined defects in the lower extremities and the trunk, in the upper extremities and the trunk, and, finally, in all the three regions.

It will be seen that out of 75 cases 26 have isolated defects in the lower extremities, and, in all, the cases having such defects amount to 59. The number of isolated cases of trunk pareses is 6 with a total of 38, and for the other extremities the figures are 7 and 27 respectively.

In Table 13 a survey is made of all reflex disturbances, recorded for a total of 250 cases, with separate groups for men and women. We find that, as might have been expected, none of the abortive cases with the exception of 3 had any reflex inhibition. The sole reflex was normal in all cases. The largest number of disturbances were shown by the patellar and Achilles reflexes, and then came inhibition of the abdominal reflex. Inhibition

Table 13.

Distribution with regard to the character of the reflexes at the re-examination and the severity of the cases at the acute stage of the disease.

Reflexes		Severe				Medium-severe				Mild				Abortive cases				Total			
		Men		Women		Men		Women		Men		Women		Men		Women		Men		Women	
		−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+
Patellar reflex	right	10	9	8	1	6	24	3	25	4	55	1	48	—	36	—	20	20	124	12	94
	left	14	5	6	3	5	25	7	21	3	56	1	48	—	36	—	20	22	122	14	92
Achilles reflex	right	13	6	5	4	7	23	5	23	1	58	2	47	—	36	—	20	21	123	12	94
	left	16	3	8	1	9	21	8	20	4	55	2	47	—	36	—	20	29	115	18	88
Babinski's sign	rigth	19	—	9	—	30	—	28	—	59	—	49	—	36	—	20	—	144	—	106	—
	left	19	—	9	—	30	—	28	—	59	—	49	—	36	—	20	—	144	—	106	—
Triceps reflex	right	5	14	2	7	—	30	2	26	—	59	2	47	—	36	—	20	5	139	6	100
	left	6	13	2	7	3	27	1	27	1	58	3	46	—	36	—	20	10	134	6	100
Abdominal reflex . . .	right	7	12	4	5	2	28	11	17	5	54	12	37	—	36	3	17	14	130	32	74
	left	7	12	4	5	2	28	12	16	2	57	12	37	—	36	3	17	11	133	33	73

of the triceps reflexes occurred in but a few cases. We thus find that the localisation of the pareses among the defectives conforms to the localisation of reflex disturbances, as expected. Where the defects are greatest, the number of reflex inhibitions is equally so.

A symptom commonly met with during the subsequent investigation is that patients complain about a cold sensation in some parts of the body. A closer examination of the patient will show that this is due to cyanosis in a more or less pronounced form. The troubles can in some cases be present in quite a high degree and patients have sometimes in the first place gone to see a doctor for help for this symptom. In every instance, however, there is a paresis. The patient is, however, so embarrassed by the symptom that he asks above all for relief of this difficulty. He is possibly aware that there is not much hope of his being relieved of the paresis. From a clinical point of view it may be of interest to specify how often such complaints arise. We find that among 75 cases having lasting defects 36 were suffering from complaints of this kind. Table 14 shows in what regions of the body the complaints occurred. It will also be seen that they are confined mainly to the severe and medium cases. Detailed figures are given in the table. Of course this is not an important symptom and not much attention has been paid to it in literature.

A problem which really lies beside the main question on which the present research is based is what the chances are for brothers and sisters to be affected by the same disease as the primary person. It may be assumed that only a small proportion of a population is susceptible to poliomyelitis. For we know that even in the most widespread epidemics only a relatively small number of people catch the disease, and it has been found that those principally affected are the younger ages. As has already been demonstrated by the author the disease has undergone a change whereby the risk, relatively speaking, has risen for individuals between the ages of 5 and 10, whereas formerly it was larger for the age-group 0 to 5 years. These results were duly checked among others by HALMINEN in 1941. The risk in the case, for instance, of persons above the age of 30 is still insignificant. From this the conclusion may be drawn that a small

Table 14.

Number of cases with cyanosis and sensation of cold at the re-examination distributed according to severity at the acute stage of the disease.

Degree of severity		Men		Women	
		Legs	Arms	Legs	Arms
Severe	one side	3	—	2	—
	both sides	11	—	5	—
Medium-severe	one side	7	1	2	1
	both sides	—	—	1	—
Mild	one side	2	—	1	—
	both sides	—	—	—	—
Total	one side	12	1	5	1
	both sides	11	—	6	—

number of persons are born with hereditary characteristics rendering them disposed for poliomyelitis with pareses in a pronounced form, if they are infected. Another minor group shows less disposition and may get the symptoms of an infection without necessarily developing pareses. These constitute the so-called abortive cases. A relatively large group, however, never develops any disposition. In most cases this disposition for poliomyelitis disappears toward the middle age. Theoretically we can conceive the possibility of very young infants being infected without contracting manifest poliomyelitis but acquiring immunity instead, which will protect them in a later epidemic in spite of their hereditary disposition. It is then required that the infecting element actually existed, i.e. that an epidemic took place when these individuals were infants. No epidemics of poliomyelitis worth the name have, however, occurred in the district of Eskilstuna previously. In the years 1913—34 only isolated cases were met with. During the severe epidemics in 1935—1937 0.5 per cent of the population was sick, which constitutes a minimum figure for disposition, for it cannot be assumed that all disposed persons were infected. (Cp. JÖNSSON, 1938.)

I have now inquired into the occurrence of poliomyelitis in circles of brothers and sisters where epidemics have taken place. Out of a total of 628 brothers and sisters living at home we find

that 269 persons fell ill, which signifies that 42.8 per cent had the disposition. This figure is of course too high as there was at least one sick child in each circle of brothers and sisters. On the other hand it must be remembered that these persons were of different ages. The cases have therefore been sorted into brothers and sisters below the age of 10 and above the age of 20 and show the following results: 82 sick cases out of a total of 306 below 10 years of age, or 26.8 per cent, and 106 diseased out of 187 between 10 and 20, i.e. 56.7 per cent, and eventually 81 diseased or 60.0 percent out of 135 above 20. Of course few of the brothers and sisters were middle-aged, i.e. above 40 years of age. In the older groups some of the brothers and sisters had already left home. As there always is at least one diseased in every family the percentage tended to rise with increasing age. A further point of interest is how parents of sick children are affected. We find that 5 parents out of a total of 374 fell ill, or 1.3 per cent. This figure might be taken as an approximate measure of the risk for people around the middle age. But of course the results ascertained represent no more than maximum figures. The investigation was carried out among a selected section of the population which has a pronounced hereditary disposition. These calculations take it for granted that all the brothers and sisters and all the parents were exposed to the infection. I have consequently taken care to cut out all such individuals as were not staying at home during the time of the disease but were living elsewhere. It may reasonably be assumed that all those staying at home were exposed to the infection, regardless of the different views which may be held on the still unsolved question how the infection is spread.

The figures I have submitted have not given us a true standard for measuring the occurrence of hereditary disposition. They delimit the problem, however, and, as already mentioned, we get maximum figures.

The view advanced by DAHLBERG in 1939 that poliomyelitis according to his terminology belongs to the group of the conditional characteristics is borne out by the present investigation. The appearance of the disease is governed partly by the presence

of susceptible persons within the population and partly by the occurrence of the infection. Both factors have a limited frequency. This is why we find that the infection and the disposition coincide only in a small number of individuals. The disease can obviously not appear among people where no one is susceptible, however much the infection may have spread. But neither will it appear among a population where everyone has the disposition, if the infecting agent is absent. Whether hereditary disposition or infection is the more important of the two factors depends upon their respective frequency. If the entire population is susceptible, the number of sick cases will be determined by the frequency of the infecting factor. If the infecting agent is constantly present, the determining factor will be the hereditary disposition. Views of this kind may appear obvious enough, but as these questions have not so far been discussed to any great extent, there is some reason for touching upon them. To avoid complicating the problem I have refrained from considering the importance of the age factor in the present discussion.

Finally, mention might be made of the fact that only in 2 cases were the parents of the patients found to be cousins. In rare recessive diseases the frequency of marriage among cousins is high. The present material is, however, too small to be used for an analysis from this point of view. The occurrence among these families of various somatic and functional nerve diseases has also been inquired into. It was found that in 22 cases in the whole material the brothers and sisters or their parents had suffered from such diseases. I have no data by means of which I could decide whether this number signifies an increase, but this hardly seems probable.

The present work has been carried out with the help of a grant made by the King Gustav V Octogenarian Fund, for which I desire to extend my respectful thanks. I am likewise greatly indebted to Professor Gunnar Dahlberg for his kind assistance especially in regard to the genetical part of this work and for allowing the statistical material to be worked out at the Institute of Human Genetics and Race Biology at Uppsala.

References.

DAHLBERG, G.: 1939. Die Vererbung der allergischen Disposition. Fortschritte der Allergielehre. Basel. — HAGLUND, P.: 1913. Barnförlamningsföljderna och deras behandling. Stockholm. — HALMINEN, E.: 1941. Untersuchung über die übertragbare Kinderlähmung in Finland. — JACKSON, F. W., and DONOVAN, C. R.: 1937. Epidemiologic features of the 1916 epidemic in Manitoba. Canadian Public Health Journal, p. 368. — JÖNSSON, B.: 1938. Zur Epidemiologie der Kinderlähmung. Acta Medica Scandinavica, Supplementum XCVIII. — KENDALL, HENRY O., and KENDALL, FLORENCE P.: Case during the recovery period in paralytic poliomyelitis. Public Health Bulletin, No. 242. Revised 1939. — LOVETT, B. W., and LUCAS, W. P.: 1908. Infantile paralysis. A study of 365 cases from the childrens hospital with especial reference to treatment. Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 51, No. 20. — MEDIN, O.: 1896. Om den infantila paralysen med särskild hänsyn till dess akuta stadium. Nord. Med. Arkiv, s. 28. — NETTELBLAD, Å.: 1939. Rön och intryck från ett par hundra poliomyelitfall. Nordisk Medicin 1939: 4: 3603. — WERNSTEDT, W.: 1917. Kliniska och epidemiologiska studier över den andra stora barnförlamningsepidemien i Sverige (1911—13). Sv. Läkaresällskapets handl. Bd 43. — WICKMAN, I.: 1911. Die akute poliomyelitis bezw. Heine-Medinsche Krankheit. Berlin.

AUS DER PÄDIATRISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTS IN »KRONPRINSESSAN LOVISAS VÅRDANSTALT FÖR SJUKA BARN« (VORSTAND: PROF. DR. MED. A. LICHTENSTEIN) UND DEM STAATLICHEN INSTITUT FÜR FORENSISCHE CHEMIE (VORSTAND: PROF. DR. MED. E. WOLFF), STOCKHOLM.

Einige Worte über die neue Blutgruppe Rh.[1]

Vorläufige Mitteilung über eine klinisch-serologische Studie.

Von

BIRGER BROMAN.

Im Jahre 1940 entdeckte LANDSTEINER zusammen mit WIENER eine neue Blutgruppe beim Menschen (1). Sie gaben Kaninchen[2] Einspritzungen von Affenblutkörperchen einer Meerkatzenart, Macacus rhesus, und gewannen darauf ein Immunserum gegen Affenblutkörperchen, das nicht nur Rhesusblutkörperchen agglutinierte, sondern auch gewisse menschliche Blutkörperchen, unabhängig von der Blutgruppe derselben inbezug auf das ABO- oder MN-System.[3] Die humanen Blutkörperchen, die agglutiniert wurden, enthielten also einen bisher unbekannten Faktor oder ein neues sog. Agglutinogen von der gleichen Art wie das in den Blutkörperchen des Rhesusaffen vorhandene. Dieses neue Agglutinogen wurde mit Rh bezeichnet, d. h. mit den ersten zwei Buchstaben des Wortes Rhesus, um den Zusammenhang mit dem Rhesusaffen anzudeuten. Von Personen, deren Blutkörperchen den Rh-Faktor vermissen lassen, sagt man, sie seien rhesusnegativ

[1] Vortrag auf der Tagung der Sektion für Pädiatrik u. Schulhyg. am 17.10. 1943.

[2] Jetzt kommen Meerschweinchen statt Kaninchen zur Verwendung.

[3] Für die 1927 von Landsteiner und Levine entdeckten agglutinablen Blutkörperchen-Eigenschaften M und N gilt, dass gegen dieselben eingestellte Isoagglutinine fehlen, weshalb sie sich nur mit Immunseren von Tieren nachweisen lassen (in der Regel Seren von Kaninchen, die mit wiederholten Dosen von zur M- bzw. N-Gruppe gehörenden Menschenblutkörperchen behandelt wurden).

oder gehörten zur Blutgruppe rh-. Die Verteilung der Rhesuseigenschaft in der weissen Bevölkerung scheint in Amerika und in Europa ungefähr die gleiche zu sein (2, 3, 4). Man rechnet mit etwa 85 % Rhesuspositiven und 15 % rhesusnegativen Menschen. Der Vererbungsgang des Rh-Faktors scheint einfach dominant zu sein. Ein dem Agglutinogen Rh entsprechendes Anti-Rh-Isoagglutinin — wie das dem A entsprechende α-Agglutinin und das dem B entsprechende β-Agglutinin im ABO-System — kommt im menschlichen Serum, soviel man bisher weiss, normalerweise nie vor. Anfangs glaubte man deshalb, dass das Rh-System nicht von grösserer Bedeutung werden würde, als das MN-System, d. h. vorwiegend in Vaterschaftsfragen eine Rolle spielen. Später hat es sich jedoch herausgestellt, dass es für das Auftreten gewisser für die Neugeborenenperiode charakteristischer Krankheitszustände von wesentlicher Bedeutung ist.

Die *Erythroblastose* ist ein alter Begriff, der schon im Jahre 1912 von RAUTMANN eingeführt wurde, anlässlich der pathologisch-anatomischen Beschreibung von *Hydrops universalis congenitus* beim Fötus (5). In diesen Fällen findet man starke extramedulläre Blutbildung und im kreisenden Blute reichliche Mengen unreifer roter Blutkörperchen — Erythroblasten. Im Jahre 1921 beschrieb VON GIERKE einen Sektionsfall von *Icterus gravis neonatorum* mit den gleichen Blutveränderungen wie beim Hydrops congenitus (6). Er nannte auch dies Erythroblastose, um hierdurch die Zunahme der Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen anzugeben. VON GIERKE nahm ferner an, dass zwischen dem Hydrops und dem Icterus gravis nahe Beziehungen beständen. Hierfür sprach das histologische Bild, Leber- und Milzvergrösserung kamen bei beiden Leiden vor, und schliesslich fand man Familien, wo die Mutter zuerst ein Kind zur Welt brachte, das einen Icterus gravis bekam, und darauf bei erneuter Schwangerschaft eine hydropische Frucht.

Schliesslich ist noch eine Krankheit, die *Anaemia neonatorum* aus denselben Gründen wie die beiden vorigen zu den sog. Erythroblastenkrankheiten gezählt worden. Ich sage »sog.«, denn der Begriff der Erythroblastose ist aus mehreren Gründen weniger glücklich. Erstens stellt die Erythroblastämie die Reaktionsweise

des Säuglings gegen eine Anämisierung dar, d. h. den Versuch des Körpers, einen übernormalen Untergang von roten Blutkörperchen wettzumachen. Zweitens ist die Erythroblastämie kein konstantes Symptom. Sie fehlt oft z. B. beim Icterus gravis, und andrerseits kann man manchmal in den ersten Lebenstagen des Kindes eine Erythroblastämie ohne nachweisbaren Krankheitszustand beobachten. Dass der Erythroblastosebegriff beibehalten wurde, beruht darauf, dass sich in diesem Wort, in Ermanglung einer besseren Bezeichnung, die drei kürzlich erwähnten zusammengehörigen Krankheiten — Hydrops universalis congenitus, Icterus gravis und Anaemia neonatorum — leicht zusammenfassen lassen.

Der klinische Verlauf dieser Krankheiten ist seit altersher wohlbekannt, doch will ich ihn der Vollständigkeit halber mit ein paar Worten berühren.

Der *Hydrops congenitus* stellt die schwerste der drei Krankheiten dar, und zumeist ist das Kind totgeboren oder lebt nur wenige Stunden nach der Geburt. Die Plazenta ist oft auffallend gross, blass und ödematös. Eine ausgesprochene Anämie des Säuglings liegt zumeist vor.

Das auffallendste Symptom beim *Icterus gravis* ist eine intensive und früh einsetzende Gelbsucht, die zumeist schon in den ersten 24 Stunden auftritt, evtl. schon bei der Geburt vorliegt, dann aber wegen der allgemeinen Hautröte des Neugeborenen schwer zu beobachten ist. Die Sterblichkeit dieser Kinder mit Icterus gravis ist bisher eine hohe gewesen — 50—80 % — und die Überlebenden waren oft wegen degenerativer Veränderungen im Gehirn mit Gelbfärbung der Stammganglien (sog. Kernikterus) psychisch hochgradig zurückgeblieben. Der Tod erfolgt manchmal auf Grund einer schweren Anämie, manchmal plötzlich anscheinend infolge einer allgemeinen toxischen Beeinflussung, letzterenfalls gewöhnlich in den ersten Lebenstagen. Schwere Leberveränderungen werden unter den Sektionsfällen oft gefunden. Die Anämie ist schwer zu beherrschen, und selbst durch wiederholte grosse Bluttransfusionen ist es nicht selten schwer, die Blutwerte, wenn auch nur vorübergehend, zu erhöhen.

Die Diagnose wurde hauptsächlich auf indirektem Wege ge-

stellt: starke Gelbsucht, die früh, oft schon in den ersten 24 Stunden des Lebens, auftritt, und die das Allgemeinbefinden des Kindes beeinflusst und evtl. eine Anämie hervorruft. Voraussetzung der Diagnose ist, dass sich andere Ursachen für die Gelbsucht (wie Atresie der Gallengänge, familiärer hämolytischer Ikterus mit herabgesetzter Blutkörperchenresistenz, Lues usw.) ausschliessen lassen. Oftmals ist die Abgrenzung gegen einen starken Icterus neonatorum schwer, ja unmöglich gewesen.

Was schliesslich die *Anaemia neonatorum* anbelangt, so ist sie die seltenste der Erythroblastenkrankheiten. Die Anämie kann angeboren sein, manifestiert sich aber häufiger erst in den ersten Lebenswochen. Auffällig schwere Gelbsucht kann vorkommen, und dies sind die Übergangsfälle zum Icterus gravis neonatorum, doch kann die Gelbsucht auch völlig fehlen. Die Anämie ist oft progredienter Natur, und extrem niedrige Werte wurden in vielen Fällen beobachtet. Manchmal, wenn auch seltener, kann die fortschreitende Anämie die Todesursache darstellen. Im grossen ganzen ist jedoch die Anaemia neonatorum die gutartigste der Erythroblastenkrankheiten und geht oft spontan langsam in Heilung über.

Die Häufigkeit dieser Krankheiten wird in grossen Statistiken auf *einen* Fall auf 300—500 Geburten geschätzt. Die Sterblichkeit der Kinder ist, wie oben betont wurde, eine hohe: 50—80 %. Die Pathogenese war bisher dunkel, aber auf Grund der Familienbedingtheit des Leidens hat man es im Verdacht gehabt, erblich zu sein, wenn der Vererbungsgang auch für kompliziert gehalten wurde.

Bereits vor mehreren Jahren (1938) legte DARROW inbezug auf den Icterus gravis neonatorum eine Theorie vor, dass dieses Leiden eine Antigen-Antikörperreaktion sei, indem die Frucht auf den Körper der Mutter Antigenwirkung ausübe, wobei Antikörper gebildet würden, und dass die Krankheit Icterus gravis das Ergebnis der Reaktion dieser Antigen-Antikörperreaktion im Körper des Kindes sei (7). Im Jahre 1941 konnten LEVINE und seine Mitarbeiter ein grosses Material vorlegen, aus dem hervorging, dass die Theorie DARROWS wahrscheinlich richtig war, und dass die Eigenschaft des Fötus, die auf die Mutter eine antigene

Wirkung ausübt, der Rh-Faktor ist (8). LEVINE untersuchte ein Material von 153 Müttern, die angeblich Kinder mit »Erythroblastose« geboren hatten, und von ihnen waren 93 % rhesusnegativ und besassen also die Voraussetzungen dafür, gegen den Rh-Faktor immunisiert zu werden und Anti-Rh-Immunkörper zu bilden. 89 untersuchte Gatten dieser Mütter waren sämtlich Rhesuspositiv, und ebenso waren von 76 Kindern mit Erythroblastose alle, ausser einem, Rh-positiv. Diese Zahlen unterscheiden sich ja so scharf von den Zahlen für die Verteilung des Rh-Faktors bei der Bevölkerung (85 % Positive und 15 % Negative), dass Beziehungen zwischen Rh und Erythroblastose anzunehmen sind. Schliesslich konnte LEVINE bei 33 von 70 untersuchten Fällen im Serum der Mutter innerhalb von zwei Monaten nach der Entbindung Anti-Rh-Agglutinin nachweisen, was als Beweis dafür anzusehen ist, dass eine Rh-Isoimmunisierung stattgefunden hat. Spätere Untersuchungen haben die Auffassung LEVINES von der Bedeutung des Rh-Faktors bei Erythroblastose bestätigt (9, 10, 11).

Die Pathogenese wäre also folgende: Eine Mutter, die des Rh-Faktors in ihren Blutkörperchen entbehrt und also zur Blutgruppe rh- gehört, kann bei antigener Beeinflussung, d. h. wenn ihrem Organismus Rh zugeführt wird, die Fähigkeit haben, Rh-Antikörper zu bilden. Dieser Fall kann eintreten, wenn sie einen zu der Blutgruppe Rh + gehörenden Fötus bekommt, wobei durch die Plazenta ein gewisser Übergang von Rhesuspositiven Blutkörperchen des Fötus stattfindet. Das Kind hat in diesem Falle seine Rh-Eigenschaft vom Vater geerbt. Wenn die Mutter gegen Rh Antikörper bildet, die sich in ihrem Serum nachweisen lassen, so werden diese durch die Plazenta auf das Kind übertragen und beeinflussen das hämatopoetische System des Kindes, was zu einer der Erythroblastenkrankheiten führt. Wenn eine Frau einmal in dieser Weise Rh-immunisiert worden ist, so ist damit zu rechnen, dass sich der hier beschriebene Vorgang, wenn sie einen Rh-positiven Fötus bekommt, jedesmal wiederholt. und zumeist wird die Immunisierung bei jeder Wiederholung stärker ausgesprochen sein. Dies ist die Erklärung für den oft beobachteten Umstand, dass in einer Familie, wo bei

den Kindern eine Erythroblastose auftritt, die zuerst geborenen gesund sind, da der Immunisierungsvorgang noch nicht die erforderliche Stärke erreicht hat, um das Kind zu beeinflussen. Die späteren Kinder hingegen weisen oft ein um so schwereres Krankheitsbild auf, je mehr Schwangerschaften die Mutter durchgemacht hat.

Mir selber wurde durch freundliches Entgegenkommen Herrn Professor Westmans an der Frauenklinik des Karolinischen Krankenhauses Gelegenheit geboten, ein wahlloses Gebäranstaltsmaterial inbezug auf die Häufigkeit einer nachweisbaren Rh-Isoimmunisierung der Mütter zu untersuchen, was, nach der mir zugänglichen Literatur zu urteilen, bisher nicht stattgefunden hat. Unter etwa 1 000 Entbindungsfällen erwies sich in 10 %, d. h. in etwa 100 Fällen, die Mutter als rhesusnegativ und das Kind als Rhesuspositiv.[1] Unter diesen 100 Fällen war Anti-Rh-Agglutinin in 4 Fällen vorhanden, über die ich kurz berichten will.

1) Der erste Fall war eine Frau, die früher ein gesundes Kind geboren hatte und darauf Zwillinge, die beide am 2.—3. Lebenstage unter dem Bilde eines Icterus gravis zugrunde gingen. Im Mai 1943 brachte sie eine mazerierte, hydropische Frucht zur Welt, worauf sich ein kräftiges Anti-Rh-Agglutinin in ihrem Serum nachweisen liess. Ihr Gatte gehörte zu der Blutgruppe Rh+. Die Mazeration des Kindes machte eine Untersuchung seiner Blutkörperchen unmöglich.

2) Im zweiten Fall handelte es sich um eine Frau, die früher zwei gesunde Kinder geboren hatte. Das dritte Kind war im Alter von 5 Tagen unter intensiver Gelbsucht gestorben, was (wahrscheinlich irrtümlich) in einem Kreiskrankenhause der Provinz als Choledochusatresie aufgefasst wurde. Drei Jahre später wurde das vierte Kind geboren, das am ersten Lebenstage stark ikterisch wurde, Leber- und Milzvergrösserung und eine ausgesprochene Erythroblastämie aufwies. Eine Anämie kam nie zur Entwicklung, und der Fall heilte (nach einer intraperitonealen Blutinjektion von 25 ccm).

[1] Sämtliche Rh-Teste wurden sowohl mit Menschen- als auch mit Meerschweinchenantiserum vorgenommen.

Im August dieses Jahres wurde das fünfte Kind geboren, wobei bei der Mutter unmittelbar nach der Entbindung Anti-Rh-Agglutinin nachgewiesen wurde. Das Kind starb nach einigen Tagen unter dem Bilde eines Icterus gravis. Bei der Sektion fand man u. a. intensive Gelbfärbung der Stammganglien. Das Kind und der Gatte gehörten zur Blutgruppe Rh +.

3) Die dritte Frau hatte früher zwei Kinder geboren, von denen das zweite einen Icterus gravis neonatorum gehabt hatte, die Krankheit aber mit dauernd bestehender Hirnschädigung überstanden hatte. Das Kind starb später im Alter von 9 Monaten.

Bei der dritten Entbindung im August dieses Jahres wurde Anti-Rh im Blute nachgewiesen. Das Kind war am Tage nach der Geburt stark gelb, aber nicht angegriffen. Zufälligerweise befand sich in der Frauenklinik gleichzeitig ein anderes neugeborenes Kind mit anscheinend ebenso starker Gelbsucht. Die Mutter dieses anderen Kindes erwies sich als zur Blutgruppe Rh + gehörend, und in ihrem Serum liess sich kein Anti-Rh nachweisen. Bei beiden Kindern, sowohl bei dem serologisch zum Typus Icterus gravis gehörenden als auch bei dem anderen, nahm die Gelbsucht nach etwa einer Woche ab, aber das erstere Kind bekam eine ordentliche Anämie mit einem Hb-Wert von 52 % und 2,3 Millionen Erythrozyten im Alter von 14 Tagen. Das Kind und der Gatte gehörten der Blutgruppe Rh + an. Das andere Kind entwickelte sich völlig normal ohne jegliche Anämie. Im Alter von 14 Tagen Hb über 100 % und 5 Millionen Erythrozyten.

4) Im vierten Falle schliesslich handelte es sich um eine Frau, die 15 Jahre früher eine normale Entbindung durchgemacht hatte — das Kind lebt und ist gesund. Sie brachte nun ein tot geborenes Kind zur Welt, und in Ermanglung einer anderen Erklärung wurde eine echte Knotenbildung des Nabelstranges als Todesursache angesehen. Die serologische Untersuchung der Mutter zeigte, dass sie im Blut Anti-Rh-Agglutinin hatte. Der Gatte gehörte zur Blutgruppe Rh +. Die Mazeration des Kindes machte eine Untersuchung seines Blutes unmöglich.

In sämtlichen Fällen, wo bei der Mutter Anti-Rh-Agglutinin nachgewiesen wurde, war das Kind also totgeboren oder wies

greifbare krankhafte, evtl. den Tod herbeiführende Veränderungen auf. Übereinstimmende Verhältnisse habe ich in weiteren zwölf Fällen von Anti-Rh-Agglutinin bei frisch entbundenen Müttern aus der »Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt« und anderen Krankenhäusern des Landes gefunden, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte.[1] Ich glaube, dass man mit Recht behaupten kann, dass der Nachweis von Anti-Rh-Agglutinin im Serum einer frisch entbundenen Frau als Anzeichen einer Isoimmunisierung gegen den Fötus bedeutet, dass dieser Fötus einer schädlichen Beeinflussung ausgesetzt gewesen ist, die zumeist zu einer der sog. Erythroblastenkrankheiten führt.

Die Frage, ob das Fehlen nachweisbaren Anti-Rh-Agglutinins bei der Mutter eine Erythroblastenkrankheit beim Kinde ausschliessen lässt, ist bedeutend schwerer zu beantworten. Erstens ist zu fordern, dass das Blut der Mutter innerhalb von 2 Wochen nach der Entbindung untersucht wird, da das Anti-Rh-Agglutinin in vielen Fällen bald verschwindet und man auf einem späteren Zeitpunkt in solchen Fällen den Beweis für eine wirklich stattgefundene Rh-Immunisierung nicht erbringen kann. Ferner ist infragegestellt worden, ob nicht andere, evtl. noch unbekannte Faktoren in analoger Weise und mit demselben Ergebnis wie der Rh-Faktor isoimmunisierend wirken können (10, 12). Sicher ist jedenfalls, dass der Rh-Faktor für die Entstehung der Erythroblastenkrankheiten von überragender Bedeutung ist.[2]

Schliesslich ein paar Worte über die klinischen Massnahmen, die im Hinblick auf unsere neuen Gesichtspunkte inbezug auf die Pathogenese dieser Krankheiten zu ergreifen sind.

Mütter von Kindern mit Erythroblastose sind Rh-sensibilisiert und müssen bei eventueller Bluttransfusion rh-negatives Blut

---

[1] Nachtrag beim Druck: Später sind weitere 5 Fälle hinzugekommen, so dass die Gesamtzahl der in dieser Untersuchung vorliegenden mehr oder weniger frisch entbundenen Frauen mit Anti-Rh im Blute 21 beträgt.

[2] Das Material, das hier nicht im Einzelnen vorgelegt werden kann, scheint am ehesten dafür zu sprechen, dass Fehlen von Anti-Rh Agglutinin bei einer Frau innerhalb von 14 Tagen nach der Entbindung das Vorliegen einer familiären Erythroblastenkrankheit beim Neugeborenen mit Wahrscheinlichkeit ausschliesst.

erhalten, da man anderenfalls Gefahr läuft, eine hämolytische Komplikation zu erzeugen.

Säuglinge mit Erythroblastose sind unmittelbar in Pflege zu nehmen, am besten in einem Kinderkrankenhause. Schwere Gelbsucht oder Blutarmut bei einem Neugeborenen, wie auch unerklärliche Todesfälle bei Neugeborenen oder Föten, sollten immer serologische Untersuchung veranlassen. Die bei der Erythroblastose oft auftretende Anämie wird durch Transfusion von rh-negativem Blut, das im Serum kein Anti-Rh-Agglutinin enthält, behoben (also nicht von dem rh-negativen Blut der Mutter, da dieses Anti-Rh-Agglutinin enthält). Das Blut des Vaters ist Rh-positiv und nicht verwendbar, da der Organismus des Kindes mit Anti-Rh-Immunkörpern von der Mutter überschwemmt ist. Solches Rh-positives Blut wird rasch hämolysiert und aus dem Blutkreislauf des Kindes ausgeschieden. Eventuelle Blutungsneigung ist gewöhnlich durch Prothrombinmangel bedingt. Zufuhr von Vitamin K gibt in diesen Fällen wegen vorliegender Leberschädigung nicht immer gewünschte Wirkung.

Eine Behandlung zur Vorbeugung dieser schweren Krankheitszustände bei Kindern einer Familie, wo die Mutter von einer Rh-Isoimmunisierung betroffen ist, ist nicht bekannt. Doch lassen sich manchmal gewisse prognostische Anhaltspunkte inbezug auf eventuelle zukünftige Kinder solch einer Familie durch Untersuchung früherer, lebender Kinder und evtl. auch der Eltern des Vaters gewinnen. Ist einer der Eltern des Vaters oder eines seiner Kinder rh-negativ, so muss der Vater inbezug auf die Rh-Anlage heterozygot sein. Es liegt dann eine 50 %-ige Aussicht dafür vor, dass ein künftiges Kind den Rh-Faktor vom Vater nicht erbt, sondern rh-negativ und gesund sein wird. Ist der Vater dagegen homozygot Rh+, so werden alle folgenden Kinder wahrscheinlich irgend eine der sog. Erythroblastenkrankheiten aufweisen.

Nicht nur durch einen Rh-positiven Fötus einer rh-negativen Frau kann eine Rh-Immunisierung stattfinden, auch eine oder gewöhnlich wiederholte Bluttransfusion von Rh-positivem Blut an einen rh-negativen Empfänger kann manchmal die gleiche Wirkung geben (13, 14). Auch auf diesem Gebiete habe ich ein

wahlloses Material von Transfusionsfällen gesammelt, aus dem deutlich hervorgeht, dass diese Form von Sensibilisierung verhältnismässig selten vorkommt; doch kann sie, wenn sie stattgefunden hat, bei erneuter Transfusion von Rh-positivem Blut an den Sensibilisierten eine hämolytische Komplikation, evtl. mit tödlichem Ausgang, hervorrufen. Die Mehrzahl der hämolytischen Komplikationen im Zusammenhang mit Transfusion von nach dem ABO-System gruppeneigenen Blut sind allem Anschein nach durch Rh-Sensibilisierung bedingt.

Bei Fällen, wo anzunehmen ist, dass wiederholte Transfusionen nötig werden (z. B. bei Hämophilie, zu Blutungen neigendem Ulcus usw.), ist also Rh-Gruppierung vorzunehmen, um rh-negative Personen nicht unnötigerweise der Gefahr einer Rh-Sensibilisierung durch Rh-positives Blut auszusetzen.

Wir wollen hoffen, dass weitere Forschung uns neue Möglichkeiten schenken wird, dem durch die Rh-Isoimmunisierung oft erzeugten verderblichen Ergebnis besser als jetzt vorzubeugen.

Zusammenfassung.

Es wird eine Übersicht über die Blutgruppe Rh und ihre Bedeutung für die Erythroblastenkrankheiten bei Neugeborenen sowie für Komplikationen bei Bluttransfusionen gegeben. In einem Material von 1 000 Entbindungsfällen fand man eine Häufigkeit der Kombination rh-negative Mutter und Rh-positives Kind von etwa 10 %, d. h. bei etwa 100 Müttern, was dem statistisch zu Erwartenden entspricht. Bei nur vier von diesen Müttern liess sich Anti-Rh-Agglutinin nachweisen, und zwar waren hier sämtliche Kinder angegriffen — zwei intrauterin gestorben, eines starb im Alter von ein paar Tagen an Icterus gravis und eines überlebte einen Icterus gravis mit Anämie. Bei einer anderen Gruppe von 17 Frauen, deren Kinder alle irgend eine der sog. Erythroblastenkrankheiten aufwiesen, wurde Anti-Rh-Agglutinin nachgewiesen. Transfusionsfälle, wo der Empfänger der rh-negativen und der Spender der Rh-positiven Gruppe angehört, weisen selten Anzeichen einer Rh-Sensibilisierung in

Gestalt nachweisbaren Anti-Rh-Agglutinins auf. Es wird eine kurze Übersicht der wichtigsten klinischen Massnahmen im Hinblick auf die Folgen einer Rh-Immunisierung gegeben.

Summary.

A survey is given of the blood group Rh and its importance in erythroblastosis foetalis and in blood transfusions. Out of 1 000 delivery cases, the combination of rh-negative mother and Rh-positive child was found in about 10 % — *i. e.* in about 100 mothers which corresponds to the expected frequency, statistically speaking. Anti Rh agglutinin was found in the blood serum of only four of these mothers. All of their children were affected — two died before delivery, one died from icterus gravis when only two days old and one survived icterus gravis and anemia.

In another group of 17 women, all of whose children had contracted erythroblastosis foetalis, anti Rh agglutinin was found. Cases of transfusion in which the recipient belongs to group rh– and the donor to Rh+, seldom show signs of Rh sensitization in the form of detectable anti Rh agglutinin. A short survey is given of the most important clinical steps that should be taken in view of the effect of Rh iso-immunization.

Schrifttum.

1. Landsteiner u. Wiener: Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. *43*, 223, 1940. — 2. Landsteiner u. Wiener: J. Exper. Med. *74*, 309, 1941. — 3. Dahr: Ztschr. Immun. Forsch. *102*, 165, 1942. — 4. Hoare: Brit. Med. J. 297, 1943, Vol. II, 4. Sept. — 5. Rautmann: Beitr. path. Anat. *54*, 332, 1912. — 6. v. Gierke: Verh. dtsch. path. Ges. *18*, 322, 1921. — 7. Darrow: Arch. Path. *25*, 378, 1938. — 8. Levine, Burnham, Katzin u. Vogel: Am. J. Obst. Gyn. *42*, 925, 1941. — 9. Boorman, Dodd u. Mollison: Brit. Med. J. 535 u. 569, 1942, Vol. II, 7. u. 14. Nov. — 10. Race, Taylor, Cappel u. McFarlane; Ibid. 289, 1943, Vol. II, 4. Sept. — 11. Gimson: Ibid. 293, 1943, Vol. II, 4. Sept. — 12. Levine: In Year-book of Pathology and Immunology, S. 508, 1941. — 13. Wiener u. Peters: Ann. Intern. Med. *13*, 2306, 1940. — 14. Wiener: Arch. Path. *32*, 227, 1941.

AUS DER KINDERABTEILUNG DES ZENTRALKRANKENHAUSES IN KRISTIANSTAD. VORSTAND: DR. MED. PER SELANDER.

Idiopathische Lungenhämosiderose.

(Essentielle, braune Lungeninduration.)

Von

PER SELANDER.

Die essentielle, anämisierende Form von brauner Lungeninduration (Ceelen-Gellerstedtsche Krankheit) ist ein Leiden, das erst in den allerletzten Jahren die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat. Und doch ist diese Krankheit so charakteristisch, dass man sie unbedingt erkennen muss, wenn nur einmal der Verdacht auf sie erweckt ist. Idiopathische Lungenhämosiderose ist erst im Jahre 1941 von GLANZMANN und WALTHARD in der pädiatrischen Literatur ausführlich beschrieben worden. Wenn hier von neuem auf dieses Leiden hingewiesen wird, so geschieht dies in der Absicht, es bekannter zu machen als bisher, so dass die Diagnose bald bei der klinischen Untersuchung gestellt wird und nicht, wie in allen bisher publizierten Fällen, bei pathologisch-histologischer Untersuchung. Jeder neu publizierte Fall erweitert ausserdem unsere Kenntnisse über das klinische Bild dieser Krankheit.

Für Pädiater hat dieses Leiden ein besonderes Interesse, weil die bisher bekannten Fälle mit einer Ausnahme Kinder betroffen haben: CEELENS Fälle (1921) haben einem 5jährigen Knaben und einem 10jährigen Mädchen gegolten, GELLERSTEDTS Fall (1939) einem 15jährigen Knaben, ANSPACH hat (1939) ein 7jähriges Mädchen geschildert, GLANZMANN und WALTHARD (1941) haben diese Krankheit bei einem 11jährigen Mädchen beschrieben und BORSOS-NACHTNEBEL (1942) bei einem 2 ½jäh-

rigen Mädchen, einem 4jährigen Knaben und einem 38jährigen Mann.

Verf. hat folgenden Fall beobachtet:

Mädchen, geb. 1934. Die Eltern gesund. Pat. war die siebente von 9 Geschwistern; sämtlich gesund. Keine bemerkenswerten Krankheiten in der Familie.

Normale Geburt. Sogleich bei der Geburt wurde bemerkt, dass der Patientin das Atmen schwer fiel, es pfiff und röchelte in der Brust. Als die Patientin einige Wochen alt war, wurde dieserhalb ein Arzt um Rat gefragt. Der Zustand besserte sich, im Zusammenhang mit Erkältung schien Pat. aber oft Atemnot zu haben und Pfeifen und Röcheln in der Brust aufzuweisen. Im Alter von 4 Jahren schien sie gesund zu sein. Sie war nicht besonders leicht erkältet, pflegte nicht zu husten, und der Appetit schien leidlich zu sein.

Im Alter von 4 Jahren Windpocken, und 1940—1941 Diphterie. Wegen der letztgenannten Krankheit wurde sie in einem Krankenhause behandelt; ihr Zustand war nicht besonders schlecht. Anfang 1941 Keuchhusten; nach dieser Krankheit hustete sie lange.

Ende 1941 begann Pat. stärkere Atemnot zu haben als bisher, sie wurde müde, blass und bekam Husten. Blässe und Müdigkeit nahmen zu, und Pat. konnte nicht mehr in die Schule gehen. Einmal beobachteten die Eltern Blutstreifen im spärlichen Expektorat. Am 10.12. 1941 wurde sie in ein Krankenhaus aufgenommen und ist seitdem bis zu ihrem Tode fast die ganze Zeit in verschiedenen Krankenhäusern gewesen.[1] Ihr Status aus dieser Zeit lässt sich folgendermassen zusammenfassen: Sie war ein für ihr Alter kleines Mädchen mit reduzierter Körperfülle. Das *Gewicht* variierte zwischen 18,4—23,9 kg. Der *Allgzstd.* war meistens beeinträchtigt, Pat. sah sehr müde und kraftlos aus. Zeitweise erholte sie sich etwas, nach einer Weile wurde aber der Zustand wieder schlechter. Zeitweise blass, kein Ikterus. Fast die ganze Zeit hindurch kam leichte Dyspnöe vor, die ab und zu augenfällig stärker wurde. Zu gewissen Zeiten etwas Husten, der jedoch nicht allzu schwer war. An den Krankenhäusern wurde niemals Blut im Sputum beobachtet, während des Aufenthaltes im Elternhause aber gleich vor der letzten Verschlechterung wurden Blutstreifen im spärlichen Expektorat festgestellt. Vereinzelte Male Erbrechen, niemals Blut im Erbrochenen. Mitunter anfallsweise auftretende, recht starke Schmerzen im Bauch über der Milz- und Nabelgegend. Die *Hautfarbe* deutlich zyanotisch,

[1] Den Herren Chefärzten A. Bauer, Ängelholm und E. Thorell, Broby, deren Krankengeschichten und Röntgenfilm des Falles ich einsehen durfte, sage ich meinen herzlichen Dank.

besonders stark hervortretende Zyanose im Gesicht und an den peripheren Extremitätenteilen. Die Zyanose variierte von Zeit zu Zeit beträchtlich. In der letzten Zeit Trommelschlägerfinger mässigen Grades.

Temp.: Die meiste Zeit leicht erhöht. Ab und zu mit einer Zwischenzeit von zwei Wochen bekam Pat. Temp.-Spitzen bis 40°, gleichzeitig deutliche Verschlechterung des Allgzstd., gesteigerte Dyspnöe, Zyanose und oft Schmerzen im Bauch. Im letzten Monat sind keine solchen Temperatur-Spitzen vorgekommen. *Puls:* Folgte der Temperaturkurve, war jedoch für das Alter deutlich zu hoch und lag zwischen 110—130/ Min. bei subfebriler Temperatur.

Bauch: Leber und Milz die ganze Zeit hindurch nicht palpabel. *Rachen:* Etwas grosse Tonsillen. *Lymphdrüsen:* Nicht bemerkenswert vergrössert. Exzidierte Tonsille und Lymphdrüse zeigten bei mikroskopischer Untersuchung nichts Bemerkenswertes.

Skelett: Auf dem Röntgenbilde normal. *Beiderseitiger Augenhintergrund:* o. B. *Harn:* Enthielt die ganze Zeit hindurch weder Albumin noch Zucker. Sediment o. B.

Wa. R.: neg. — *Mantoux* bis 3 mg wiederholt neg.

Blut: Bei der ersten Untersuchung Hämoglobin (Hb) 31 % und rote Blutkörperchen (E) 1,8 Mill. Nach Behandlung (Fe + As + Ruhe) wurden die Blutwerte normal. Nach einigen Monaten sanken sie auf 56 % resp. 3,3 Mill., um nach erneuter Behandlung innerhalb eines Monats auf normale und übernormale Werte zu steigen. Max. gemessener Wert Hb 110 % und E. 6,42 Mill. In den dem Exitus nächstvorausgegangenen Monaten sanken die Blutwerte, trotz Fe- und As-Therapie, langsam, und gleich vor dem Exitus wurden Hb 63 % und E. 3,28 Mill. gemessen. Index lag meistens gleich unter 1. Zeitweise kamen Aniso- und Poikilozytose vor, einmal einzelne, kernhaltige E. Die Zahl der Leukocyten lag um 12 000 (max. 17 300). Gleich vor dem Exitus sanken sie auf einen Minimalwert von 4 000. Diff.-Zählung zeigte die ganze Zeit normale Verhältnisse. Die Eosinophilen bewegten sich um 2 %, max. beobachtet worden sind 6 %. Thrombozyten: Normale Anzahl. S. R. betrug einmal 40/1 Std., sonst war diese gewöhnlich normal oder unbedeutend erhöht.

Pulmones: Über beiden Lungen leichte bis mässige Dämpfung. Fast die ganze Zeit hörte man unreines Atemgeräusch und lockere Rasselgeräusche oder Knisterrasseln. Röntgenaufnahme ergab schon bei der ersten Untersuchung eine feinknotige Verschleierung auf beiden Lungen. Die Verschleierung war unscharf begrenzt. Die geringsten Veränderungen wurden in den Spitzenfeldern festgestellt. In beiden Hili lag eine Verdichtung vor, und im Niveau des oberen Mediastinums war der Mittelschatten verbreitert. Der Lungenprozess wechselte zeitweise

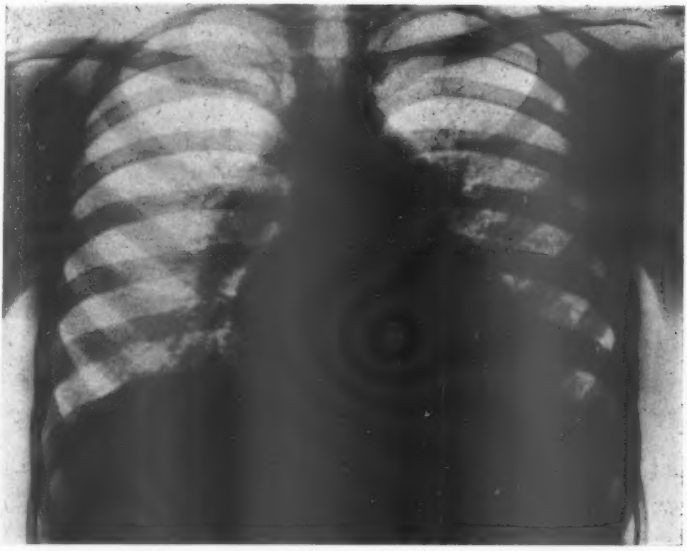


Abb. 1. 10. 12. 1941.

in Bezug auf Ausbreitung und Intensität. Wenn er am stärksten war, trat er als eine diffuse Verschleierung hervor, am kräftigsten in den basalen Teilen der Lungen mit durchscheinender, miliarer Fleckigkeit. Mitunter nahm diese verschleierte Verdichtung ab, und ein paar Mal war sie so gut wie verschwunden. Gleichzeitig mit den Variationen in der Verschleierung wechselten die grossen, kolbenähnlichen Gebilde in der Hilusregion an Grösse. Auf Tomogrammen ist keine abnorme Veränderung in Trachea oder Bronchien zu sehen. Möglicherweise war der Bifurkationswinkel grösser als normal (Abb. 1—4).

Cor: Reine Töne. EKG o. B. Röntgenunters. des Herzens zeigte weder pathologische Form noch Grösse. Conus pulmonalis nicht besonders stark markiert. Das Herz hat keine mit den Lungenveränderungen synchronen Grössen- oder Formveränderungen durchgemacht.

Bei zunehmender Zyanose und Dyspnöe trat am 29.10.1942 der Exitus ein, also ungefähr 1 Jahr, nachdem die Pat. zum ersten Male wegen ihrer Krankheit einen Arzt hatte aufsuchen müssen.

Sektion ergab folgendes: *Magen, Duodenum, Dünn-* und *Dickdarm, Leber, Nieren, Nebennieren* und *innere Genitalien* wiesen keine sichtbaren Veränderungen auf. Die *Milz* war unbedeutend vergrössert, Konsistenz

Abb. 2. 25. 4. 1942.

normal, die Schnittfläche zeigte deutlich hervortretende Lymphknötchen.

Pericardium glatt, keine Adhärenzen, keine vermehrte Flüssigkeit im Herzbeutel. *Cor:* So gross wie die zur Faust geballte Hand der Leiche. Keine Veränderung an den Klappen. Endocardium o. B. Keine Missbildungen. Die Kammern nicht erweitert. Die r. Ventrikelwand schien etwas dicker zu sein als gewöhnlich. L. Ventrikelwand von normaler Dicke. Am Myocardium nirgends sichtbare Veränderungen. Die Vorkammern nicht dilatiert. An den Gefässen zum und vom Herzen keine sichtbaren Veränderungen.

Pleurae viscerale et parietale o. B. Keine vermehrte Flüssigkeit in den Pleurasäcken, keine Adhärenzen. Die *Lungen* waren voluminös, fühlten sich bedeutend fester an als normal und schienen nur in den hinteren, oberen Teilen lufthaltig zu sein. Die Schnittfläche erweist sich bei Druck spröde, dunkel braunrot; die braunrote Farbe trat besonders stark in den unteren Teilen hervor, nahm ohne scharfe Grenze nach oben ab, erstreckte sich aber bis in die Apices hinauf. Aus der

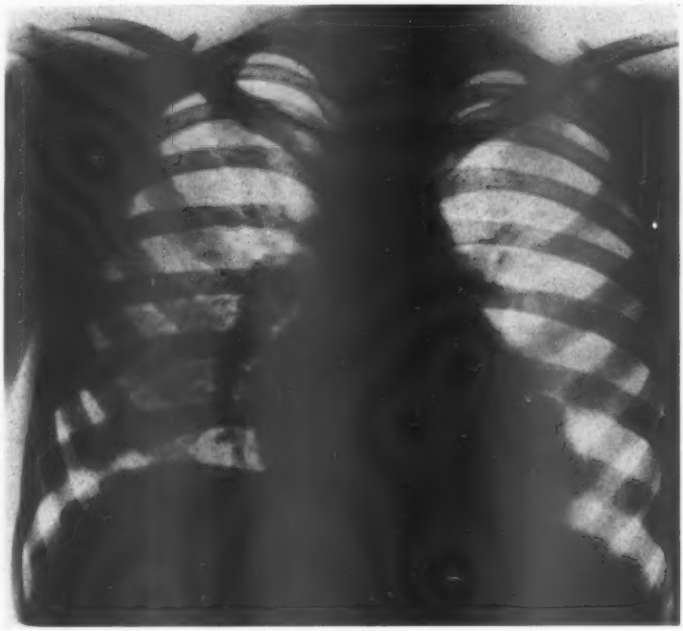


Abb. 3. 25. 6. 1942.

Schnittfläche konnte man reichlich dunkel braunrote, luftarme Flüssigkeit herauspressen. — Die Lymphdrüsen im Hilus etwas vergrössert.

Mikr. Untersuchung Prosektor Gellerstedt, Uppsala:

Lungen: Ausgebreitete, durch eine intensive alveoläre Makrophagentätigkeit entstandene, kompakte »Pneumonisation« des Parenchyms, welche Zellen, maximal mit Hämosiderin geladen, die meisten Alveolarlumina ausfüllen. In vielen Alveolen befindet sich zugleich älteres und frischeres Blut. An einzelnen Stellen ausserdem eine fibrinartige Ausfällung in gewissen Alveolen, von einer eigentlichen pneumonischen Reaktion ist aber nicht die Rede. Hie und da sekundäre, diffuse Durchtränkungen oder Inkrustationen des Bindegewebes der Gefässzweige — deren elastischer Strukturen in geringerem Grade — mit einer Fehaltigen Substanz, die mit Hämotoxylin eine bläuliche Farbe hervorruft.

Auch in den Bronchiallumina kommt reichlich Hämosiderin in »Herzfehlerzellen« sowie Blut vor. In der Umgebung der dickeren Bron-

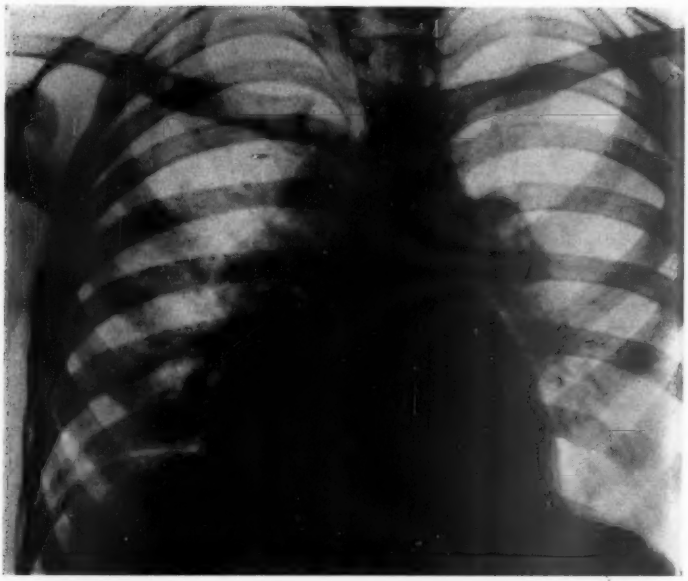


Abb. 4. 14. 10. 1942.

chen zeigt sich oft recht starke Rund- und Plasmazellinfiltration. Die Alveolarwände sind im allgemeinen bedeutend verdickt, teils durch Kapillarausdehnung, teils vor allem durch Bindegewebszunahme. Das Bindegewebe scheint zum grossen Teil argylophil zu sein (sogen. präkollagene Silberfibrillen). Die elastischen Alveolarstrukturen sind mehrerenteils augenfällig reduziert resp. schwach ausgebildet. Zeichen von Zerfall von Elastin sind kaum zu sehen, hie und da sind aber gewisse Elastinverdichtungen in den Alveolarknotenpunkten übrig. Im Gebiet der Infundibula und Ductuli alveolares sieht man an mehreren Stellen eine Hypertrophie der glatten Muskulatur (sogen. muskuläre Zirrhose). — Venen und Arterien im Lungenparenchym histologisch o. B. — Keine pathologische Lipoidablagerung. (Abb. 5—7.)

Hilus- und *Bronchiallymphdrüsen:* Hier haben wir das Bild einer chronischen proliferativen Adenitis mit gewissen Merkmalen vor uns. So findet man im Lymphsinus, ausser einer allgemeinen Reticulumzellzunahme und -schwellung einen bemerkenswerten Reichtum an mehrkernigen Riesenzellen, sogen. Gigantophagen, die zum Teil wechselnde

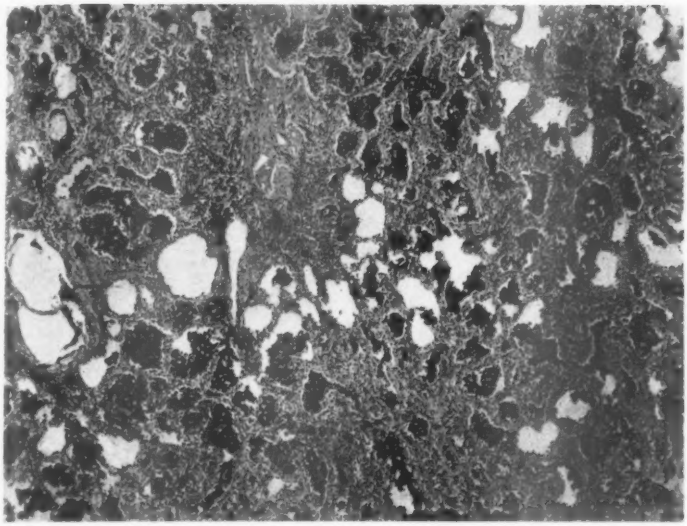


Abb. 5. Übersichtsbild. Induration. Alveolarphagocyten mit Eisenpigment. Starke Verdickung der Alveolarwände.

Mengen Hämosiderin enthalten, das in grosser Menge vor allem im Randsinus abgelagert ist, zum Teil auch phagocytierte Fragmente von »digerierten«, abgerundeten oder blasig geschwollenen, Fe-inkrustierten Reticulumfasern. (Abb. 8.)

Leber: Mässige Stauung sowie vielleicht eine gewisse Zunahme der Sternzellen, aber keine Hämosiderose in Turnbull-Blau-Präparaten.

Milz: Allgemeine Blutarmut, grosse Lymphfollikel, aber keine Hämosiderose.

Niere: Keine sicheren histologischen Veränderungen.

Es handelt sich also um einen Fall von essentieller, brauner Lungeninduration, eine Krankheit, die ausführlich zuerst von CEELEN (1921) beschrieben worden ist und später von GELLERSTEDT (1939). Sie ist essentiell — oder nach der Nomenklatur von GLANZMANN und WALTHARD idiopathisch —, weil man die sonst gewöhnliche Ursache für eine Hämosiderinablagerung in den Lungen, nämlich Herzfehler, nicht finden konnte. Das Herz

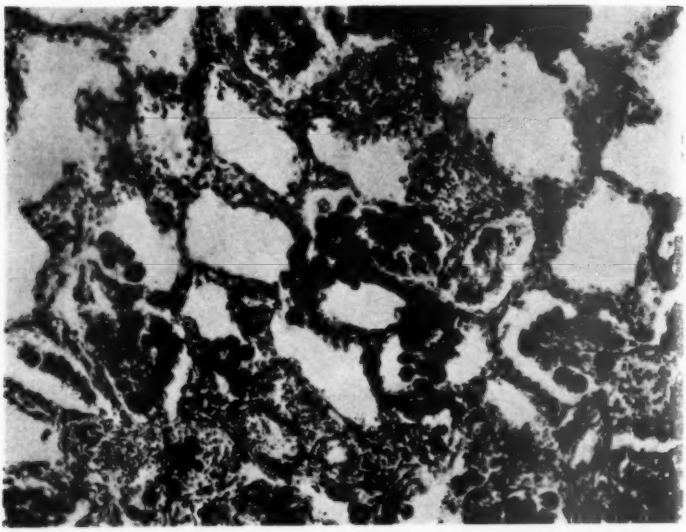


Abb. 6. Grosse Mengen von Eisenpigment in den Alveolarphagocyten.

ist in diesem Falle keiner mikroskopischen Untersuchung unterzogen worden. Jegliche klinische Erfahrung spricht dagegen, dass ein normal grosses Herz mit makroskopisch normalem Myocardium, normalem Klappenapparat und normalen Ostien eine so hochgradige und langdauernde Stauung im kleinen Kreislauf, wie es hier der Fall war, hervorrufen kann. Auch das Verhalten, dass das Herz sich gemäss der Röntgenaufnahme in keiner Weise synchron mit den Lungenveränderungen verändert hat, deutet darauf, dass das Herz primär nicht die Ursache für diese Lungenveränderungen hat sein können. Die Periodizität der Symptome, die in diesem wie auch in anderen beschriebenen Fällen so charakteristisch für die Krankheit war, ist vom klinischen Standpunkte auch durch die Annahme einer primären Herzschwäche unerklärlich. Wiederholte Myocarditisanfälle so schwerer Natur, dass sie Veranlassung zu dieser hochgradigen Lungenstauung geben, müssen auf die Dauer andere Symptome hervorzuru-

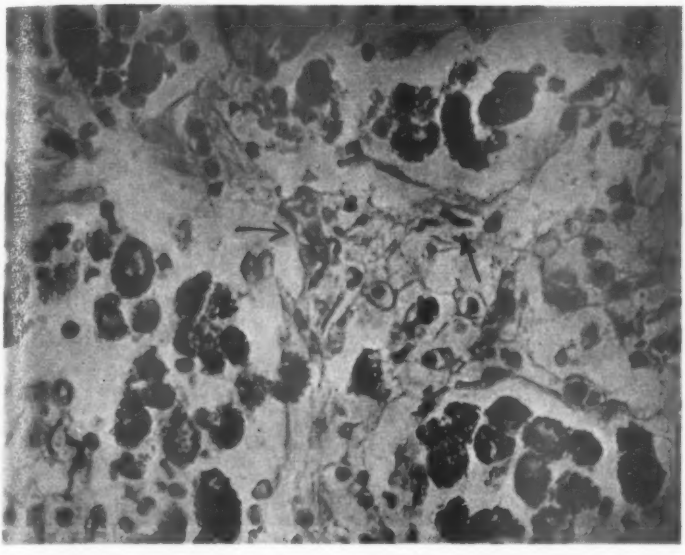


Abb. 7. Elastinfärbung. Nur kleine (schwarze) Elastinfädenfragmente sind in den Alveolarwänden zu sehen. Die Alveolen sind mit »Herzfehlerzellen« gefüllt.

fen vermögen, wie z. B. Ödem und chronische Stauung in Leber und Milz.

Daher ist es wohl am plausibelsten, die Ursache für diese Krankheit in dem am stärksten affizierten Organ zu suchen, nämlich in den Lungen. Verf. will hier nicht auf das eingehen, worauf die mikroskopischen Lungenbefunde in Bezug auf die Entstehung der Krankheit deuten, da diese Probleme schon ausführlich von GELLERSTEDT und WALTHARD erörtert worden sind. Der Fall des Verf. lässt ja auf eine kongenitale Natur des Leidens schliessen, da das Kind schon bei der Geburt so augenfällige Atembeschwerden aufwies, dass ein Arzt zugezogen werden musste. Dieser Fall stützt daher die Auffassung von CEELEN und WALTHARD, dass die Ursache für diese Krankheit in einer angeborenen Minderwertigkeit der Stützsubstanz der Lungen zu su-

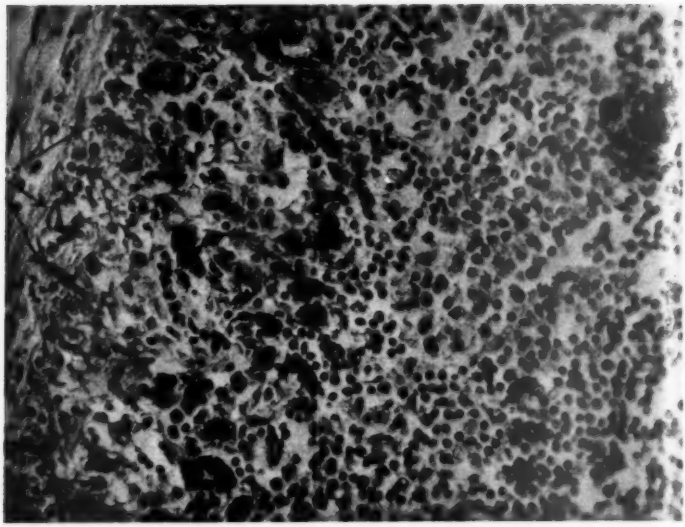


Abb. 8. Hiluslymphdrüse. Randsinus. Eingelagertes Hämosiderin und grosse Resorbtionszellen.

chen ist, vor allem in den elastischen Fasern. Damit aber die Lungenbefunde und Symptome im übrigen erklärt werden können, muss man nach GELLERSTEDT einen Kapillarschaden (sui generis) in den Lungen voraussetzen.

Was das klinische Bild betrifft, ist in den bisher beschriebenen Fällen *Anämie* ein Kardinalsymptom gewesen. Auch in diesem Falle kam in einer Periode eine augenfällige Anämie vor: Hb 31 % und E. 1,8 Mill. als niedrigster Wert. Aber nach ungefähr 1 Monat war das Blut wieder auf normalen Werten, was vermutlich auf der Behandlung und möglicherweise auch auf der Ruhe beruhte. Pat. wies 2 Monate lang übernormale Blutwerte auf, die wohl durch eine gesteigerte Konzentration von E. im peripheren Blut zufolge der Anoxämie bedingt gewesen sein dürften. Auch im weiteren Verlauf war Anämie kein vorherrschendes Symptom, und erst, als es auf den Exitus zuging, begannen die Blutwerte etwas zu sinken.

In GLANZMANNS Fall soll eine mässige Leukopenie vorgekommen sein. Im Falle des Verf. war im Gegenteil eine mässige Leukocytose das Bezeichnende für das weisse Blutbild, und nur gleich vor dem Exitus gingen die Leukocyten auf mässig unter dem Normalen liegende Werte hinunter. Im einen Falle von CEELEN sind die Eosinophilen mit 1 % angegeben. Im Falle GELLERSTEDTS lagen sie im Durchschnitt bei ungefähr 4 %, max. 6 ½ % und im Falle GLANZMANNS bei 5 ½—7 ½ %. Im Falle des Verf. haben die Eosinophilen bei 10 Zählungen bei 2 % gelegen, das Maximum war 6 %. Demzufolge scheint bei dieser Krankheit eine periodische unbedeutende *Eosinophilie* vorzukommen.

Die von GLANZMANN beobachtete Thrombocytopenie hat sich im Falle des Verf. nicht bemerkbar gemacht.

In 4 von den früher beschriebenen 8 Fällen hat sich Bluthusten gezeigt. Wie es sich in den übrigen 4 Fällen verhalten hatte, geht aus den kurzgefassten Beschreibungen nicht hervor. Bluthusten ist deshalb deutlich ein gewöhnliches Symptom der Krankheit. Bei dieser Patientin hat sich unbedeutendes, blutgestreiftes Expektorat zweimal gezeigt, beide Male im Zusammenhang mit starker Verschlimmerung der Krankheit. Während des ganzen, fast einjährigen Krankenhausaufenthaltes ist niemals beobachtet worden, dass die Patientin Blut gehustet hat. Ein Reizhusten ist durch lange Zeit vorgekommen, wurde jedoch niemals besonders schwer. Bemerkenswert ist, dass Pat. in dem ihrem Tode zunächst vorausgegangenen Jahre einen Keuchhusten durchgemacht hat, ohne dass die Lungenveränderungen dadurch besonders augenfällig schwerer geworden wären. — Ausser Bluthusten ist in einem von den früheren Fällen Bluterbrechen erwähnt. Vermutlich hat es sich in diesen Fällen um hinuntergeschlucktes Blut gehandelt, da der Magen bei Sektion keine Veränderungen aufwies.

Ein Symptom, das gleichfalls im Falle des Verf. Kopfzerbrechen verursacht hat, sind die Schmerzen im Bauch. Diese traten anfallsweise auf, waren im oberen Teil des Bauches lokalisiert und recht schwer. In der Mehrzahl der früher beschriebenen Fälle sind ähnliche Schmerzen im Bauch angegeben. Die klini-

schen wie auch die pathologisch-anatomischen Befunde geben keine sichere Erklärung für diese recht intensiven Schmerzen im Bauch.

Die Krankheit dauerte in diesem Falle ungefähr 1 Jahr, nachdem die Patientin deutliche Anämie bekommen hatte. Sie muss ja aber bedeutend länger bestanden haben; vermutlich lag sie, wie oben erwähnt, schon bei der Geburt vor. Die anämische Periode ein Jahr vor dem Exitus bezeichnet wohl nur eine Periode von gesteigertem Blutzerfall in den Lungen und dadurch geförderte Entstehung von Hämosiderinablagerung in Begleitung von Zyanose und Dyspnöe. Wodurch die für die Krankheit so charakteristische Periodizität hervorgerufen ist, dürfte unklar sein.

Die Therapie der Krankheit hat bisher nur symptomatisch sein können. Die Erfahrung zeigt, dass die Patienten in den Anämieperioden ausgezeichnet auf die Fe-Medikation reagieren. Die Pat. des Verf. erholte sich ganz auffallend im Zusammenhang mit der As-Kur, ob post oder propter, bleibt jedoch dahingestellt.

Das CEELEN-GELLERSTEDTsche Syndrom hat bisher so gut wie ausschliesslich pathologisch-anatomisches Interesse gehabt. Vom pädiatrischen Standpunkte muss diese eigentümliche Krankheit jedoch auch von Interesse sein, da sie kongenitalen Ursprungs zu sein scheint, und die Symptome sich meistens schon im Kindesalter gezeigt haben. Hat man nur Kenntnis von dem Leiden und denkt an dieses, kann man kaum vor differentialdiagnostischen Fragen stehen: ist doch diese Krankheit so ausserordentlich charakteristisch und gut begrenzt. Die Kardinalsymptome bestehen, wie schon angeführt, in Sekundäranämie, feinfleckigen, silikoseähnlichen Lungenveränderungen, blutigem Expektorat und Zyanose. Unter anderen Symptomen sind ausserdem Tachykardie, periodische, mässige Eosinophilie, Dyspnöe, Schmerzen im Bauch und Reizhusten zu nennen.

Zusammenfassung.

Verf. schildert einen Fall von idiopathischer Lungenhämosiderose (essentielle, braune Lungeninduration nach Gellerstedt). Pat. hatte schon bei der Geburt Symptome aufgewiesen. Im Alter von 7 Jahren ausgeprägte Symptome mit Anämie, Bluthusten und silikoseähnlichen Lungenveränderungen. Periodischer Verlauf. Exitus im Alter von 8 Jahren.

Schrifttum.

Anspach, W.: Am. J. Roentgen. 1939: *41*: 592. — Borsos-Nachtnebel, Ö.: Zbl. allg. Path. und Pathol.-Anat. 1942: 79: 174. — Ceelen, Handb. von Henke und Lubarsch, 1931, Bd. III, Teil 3. — Gellerstedt, N.: Act. Path. und Microbiol. Scand. 1939: 16: 386. — Glanzmann, E. und Walthard, B.: Monatschr. Kinderh. 1941: 88: 1.

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT UPSALA.
VORSTAND: PROF. R. FÅHRAEUS. PROSEKTOR: DR. N. GELLERSTEDT.

Zur Kenntnis des Vorkommens von multiplen Thrombosen bei Säuglingen.

Von

S. RANSTRÖM.

Dass die Gefahr von Thrombosen mit den bei Erwachsenen gewöhnlich vorkommenden Lokalisationen bei Säuglingen äusserst klein ist, ist wohl eine Feststellung, die man als axiomatisch bezeichnen kann. Daher ist diese bei den Erwachsenen wegen ihrer Folgen so gefürchtete Krankheit etwas, womit Pädiater auch nur selten in Berührung kommen. Mitteilungen über dieses Thema in der Literatur sind auch ziemlich sparsam. Der grösste Teil der beschriebenen Fälle stammt aus den Epidemiekrankenhäusern. In erster Linie werden Masern und Keuchhusten als Primärkrankheiten angeführt. HENOCH berichtet über einen Fall von Vena-cava-thrombose bei Scarlatina mit Marasmus, ESCHERICH über einen Fall von Sinusthrombose bei Cholera infantum. LUTZ beschreibt Thrombenbildungen, überwiegend arterielle, aber auch einige venöse, bei Kindern, die an Masern gestorben waren. Die erste grosse Zusammenstellung über Thrombenbildungen bei Kindern stammt von ZISCHINSKY; sie umfasst 79 Krankheitsfälle, die in einer Zeitspanne von 27 Jahren in einem Epidemiekrankenhaus vorgekommen waren. Dieses Material war folgendermassen verteilt: 54 Todesfälle an Pertussis, 16 an Morbilli, 5 an Scarlatina, 2 an Diphtherie und 2 an Dysenterie. Auffallend in diesem Material ist die grosse Frequenz von intrakranialen und besonders von Sinusthrombosen. Nur in einigen wenigen Fällen war die Thrombose anderswo lokalisiert, und noch seltener war es, dass intrakraniale und andere Venen gleichzeitig angegriffen waren. Sinusthrombose ex otitide konnte man nur in einem ein-

zigen Fall nachweisen. Auch in der Literatur der letzten Zeiten ist die relativ grosse Häufigkeit von intrakranialen Thrombosen auffallend (SIMONINI, GUTHRI & MIDDLETON, WÜST, BYERS & HASS, BIEMOND, EVANS, EBBS, EHLERS & COURVILLE, HANSEN). Bei Säuglingen ist auch die Milzvenenthrombose mit ihrem wohldefinierten Symptomenkomplex beschrieben (RIHA & POLACKOVA, VERTAN, FREDBÄRJ, FELDTSTEIN & GOLDSTEIN). Aortathrombose sieht man selten in den ersten Lebensjahren (ROTHSTEIN, BECHER & GRIEGENSOHN). Sporadisch kommt Thrombose in anderen Gebieten als in den oben genannten vor, z. B. Nierenvenenthrombose (FAERBER & BUSSEL, NORDWALL), septische Koronarthrombose (RAMSAY & CRUMRINE), Thrombose der linken Vorkammer bei Rachitis und Anämie (LEMARC-HADOUR & DUPIRE), Thrombose der Arteria cerebri media bilateral bei Diphtherie (ELLISON).

Die Ätiologie der Thrombose ist in vielen Fällen unklar geblieben. EHLERS & COURVILLE heben als Ursachen von intrakranialen Thrombosen bei Kindern Marasmus, Infektionen (darunter auch die epidemischen Krankheiten und Tuberkulose), Magen- und Darmaffektionen sowie Anämie hervor, welche ja die gewöhnlichsten Krankheiten des Kindes repräsentieren. Otitis media ist eine seltene Ursache von Sinusthrombose bei Säuglingen (GUMMINSKI, KLEIN, KARELITZ).

Aus der Literatur können wir also ersehen, dass bei Säuglingen intrakraniale Thrombose keine allzu ungewöhnliche Krankheit ist. Über anderweitig lokalisierte Thrombosen findet man relativ wenige Mitteilungen. — Lungenembolie, die ja bei Erwachsenen eine gewöhnliche Komplikation ist, ist nur in einigen wenigen Fällen beschrieben.

Ich will hier einen Fall von Thrombenbildung bei einem Säugling wiedergeben, wo jedoch die Lokalisation der Thrombosen an und für sich nichts Ungewöhnliches bietet, aber wo das multiple Vorkommen und in gewissem Grade auch die Krankengeschichte von Interesse ist.

Der Fall ist ein $8\,^1/_2$ Monate altes Mädchen (D. B. Jour. 10/42). Geburt am 18.4. 1941 zu rechter Zeit. Partus o. B. Geburtsgewicht 2 970. Ernährung: im ersten Monat an der Brust, später nur Flaschenernährung. Psychische Entwicklung normal. Die Hautfarbe soll stets

sehr blass gewesen sein. Im Alter von 3 Wochen erhielt das Kind auf Ordination eines Arztes Eisenmedizin und Heibuttenöl dreimal täglich einen Theelöffel (20 000 IE × 3, sic!). Diese Medikation wurde danach so gut wie ununterbrochen gegeben. Trotzdem blieb die Blässe unverändert. — Normale Gewichtszunahme. — Im Alter von 8 Monaten, etwa 14 Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus, bekam das Kind leichten Schnupfen, welcher ungefähr eine Woche dauerte und sich in der nächsten Woche besserte. Pat. hatte keinen Hautausschlag und war mit keinen epidemischen Krankheiten in Berührung gewesen. Am 24.12. 41 verschlimmerte sich der Zustand akut, die Temperatur stieg bis auf 39°, die Atmung war stöhnend, aber es bestand nur ein wenig Husten. Sie wurde am 26.12. 41 ins Krankenhaus aufgenommen, und ihr Zustand war bei der Ankunft ziemlich schlecht, ausgesprochene Blässe und Atemnot mit zeitweise stöhnendem Atmen. Temp. 39,6°. Puls 150. Cor: O, Pulm: O. Am Platze der Milz, aber ein wenig weit lateral, konnte man einen abgerundeten, langgestreckten Tumor palpieren, welcher sich 2—3 Finger breit unter dem arcus costarum ausbreitete. Schädelumfang 41 cm. Wenig ausgesprochener Rosenkranz, leichte Epiphysenauftreibungen. Dentition: O. Seitens des Nervensystems keine pathologischen Symptome. Blut: Hb 28 %, rote Blutkörperchen 1,92 Mill., weisse 32 700; Thrombozyten 119 000; Reticulozyten 34 %. Micro SR 55 mm/1 Stunde. Prothrombinzeit 27 Sek. Urin: Heller +, Almén —; Sediment: einige rote, mässige Menge weisser Blutkörperchen. — Später am Abend desselben Tages hörte man über den Lungenbasen häufiges, kleines, hartes Rasseln mit auf der rechten Seite rauheren Atmungsgeräuschen. Die Sulfathiazolbehandlung brachte die Temperatur in 5 Tagen langsam zum Sinken. Da sich aber nun die Thrombozytenzahl bis auf 39 000 verminderte, setzte man diese Behandlung aus. Am 31.12. 41 wurde eine Bluttransfusion von 50 ml gegeben. Im Laufe der folgenden Woche stieg die Temperatur wieder langsam an. Am 7.1. 42 war die Atemnot sehr intensiv geworden. Bei der Lungenuntersuchung wurde eine hinzugekommene Dämpfung mit geschwächtem Atmungsgeräusch auf der rechten Lungenbasis festgestellt. Eine Pleurapunktion gab 40 ml dünnflüssigen, grauweissen Eiter, der eine Menge Diplokokken enthielt. Aus beiden Ohren eitriger Fluss. Ferner sah man eine starke Venenzeichnung über dem unteren Teil des Magens und Ödem in den unteren Extremitäten. Die Temperatur blieb hoch. Die Anzahl der weissen Blutkörperchen verminderte sich auf 3 200 (2 300 Poly- und 900 Mononukleäre). Mors am 8.1. 42.

Obduktion am 9.1. 42 (Nr 18/42, Verf.). Gewöhnliche Körperentwicklung für das Alter. Ziemlich wohlgenährt. Ausgesprochene Blässe. Mässiges Ödem in den unteren Extremitäten. — Ein gemischter weissroter Thrombus in der hinteren Hälfte des Sinus longitudinalis superior, in der Confluens sinuum, in Sinus transversus ein paar cm zu beiden

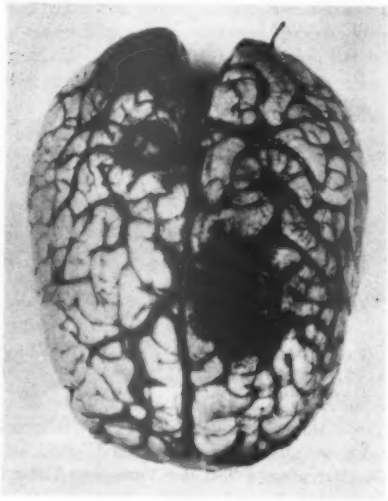


Fig. 1. Die Thrombosen der Pialvenen mit Subarachnoidealblutungen.

Fig. 2. Hämorrhagische Rindeninfarzierungen im Anschluss an die Pialvenenthrombosen.

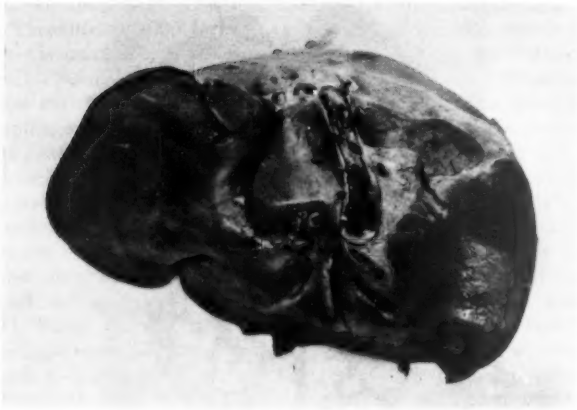


Fig. 3. Der oberste Teil der Vena-cava-Thrombose.

Fig. 4. Die hämorrhagisch totalinfarzierte linke Niere und die rechte Niere mit der Venenthrombose.

Seiten und auch ein kleines Stück in der Vena Galeni. Ferner wiesen verschiedene Pialvenen Thrombose auf und im Anschluss an die Thrombosen Subarachnoidealblutungen und hämorrhagische Infarzierung der Hirnrinde und der zunächst liegenden Teile der weissen Substanz. Das Gehirn im übrigen o. B. Otitis media purulenta bilateral. Mucopurulente Bronchitis. Rechtsseitiges Empyema pleurae und auf der linken Seite eine fibrinöse Pleuritis. Die ganze linke Lunge pneumonisch hepatisiert wie auch die beiden oberen Lappen der rechten Lunge. Der rechte Lungenunterlappen ist zum grössten Teil anämisch infarziert, nur eine kleine Partie ist von dem Infarkt nicht angegriffen, aber statt dessen Sitz einer Pneumonie. Cor o. B. In der Vena cava inferior ein Thrombus, unmittelbar distal von der Einmündung der Venae hepaticae beginnend und kaudal in fast alle gröberen Zweige der Vena cava bis hinunter in die Beine reichend; der Thrombus im oberen Teil weiss, weiter distal gemischt und rot. Die linke Nierenvene gänzlich, die rechte teilweise von Thromben verschlossen. In dem absteigenden Hauptzweig der rechten Arteria pulmonalis ein $1^1/_2$ cm langer Embolus, welcher nur in seiner distalen Partie der Gefässwand anhaftete. Übrige grössere Gefässe o. B. Die linke Niere war augenfällig vergrössert und bis auf einen schmalen subcapsularen Streifen gänzlich hämorrhagisch infarziert. Die rechte Niere o. B. Keine Lymphdrüsenvergrösserung. Die Milz und die Leber o. B. Mässige rachitische Veränderungen in den Rippen-Knorpel-Grenzen und in den Epiphysengrenzen der Extremitäten.

Mikroskopische Untersuchung. Sämtliche Thrombosen in früher Organisation. In dem anämischen Infarkt des rechten Lungenunterlappens ist die Nekrose vollständig und ohne hämorrhagischen Einschlag. Die Herzmuskulatur zeigt überall, auch in Fettfärbung, normale Verhältnisse. Im Knochenmark leichte Abnahme der Granulozyten, im übrigen aber o. B. Die Hypophyse, die Thyreoidea und die Nebennieren o. B.

Stellt man die klinischen Angaben mit den pathologisch-anatomischen Befunden zusammen, so ergibt sich folgender Krankheitsverlauf: Im zeitlichen Anschluss an eine Infektion der oberen Luftwege bekommt die Patientin eine Thrombose der Vena cava inferior, die frühzeitig oder sogar primär die linke Nierenvene befällt, da die vergrösserte Niere schon bei der Aufnahme ins Krankenhaus bemerkt wurde und die Symptome des Cavahindernisses erst später hinzutraten. Aus der Cavathrombose entsteht eine Lungenembolie, und damit beginnt der schwere Teil der Krankengeschichte. Es entwickelt sich ein anämischer

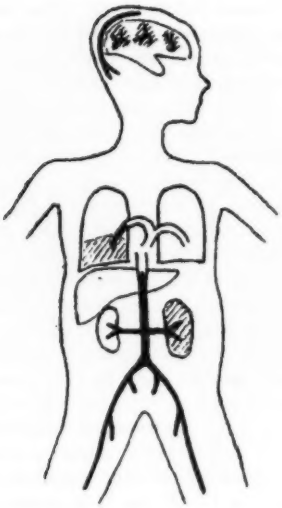


Fig. 5. Schematische Darstellung sämtlicher Thrombosen.

Infarkt im rechten Lungenunterlappen, und dazu treten doppelseitige Pneumonien und später ein rechtsseitiges Pleuraempyem. Der Zeitpunkt des Zustandekommens der intrakranialen Thrombosen ist ungewiss, aber man darf wohl annehmen, dass sie sich ziemlich spät in der Krankengeschichte gebildet haben, da sie ja keine besonders hervortretenden Symptome hervorgerufen haben. Die Obduktion gab keine Erklärung der schweren Anämie, die klinisch von »sekundärem« Typus ohne Zeichen von Spezifizität war; man fand keine Blutungsquelle, auch keinen Anhaltspunkt für Lues; eine Störung der medullaren Erythropoese war mikroskopisch nicht nachweisbar. Für die terminale Leukopenie muss man wohl die Toxämie und die Sulfathiazolbehandlung verantwortlich machen. Die zeitweise ausgesprochene Thrombozytopenie findet ihre befriedigende Erklärung in den ausgebreiteten Thrombosen.

Die wichtigste Frage in diesem Falle ist die Ätiologie der ausgesprochenen Neigung zu Thrombenbildung. Die epidemischen

Krankheiten, die, nach der Literatur zu urteilen, die gewöhnlichste Ursache der Thrombenbildung bei Kindern sind, können im vorliegenden Falle ausgeschlossen werden. Ein anderer in der Literatur hervorgehobener Faktor ist Anämie, die ja hier vorhanden war. Jedoch darf man sich vielleicht nicht mit dem Bescheid zufrieden geben, dass die Thrombosen durch diese Anämie verursacht worden sind. In der Anamnese haben wir eine Angabe, die ein Observandum bei dieser Diskussion ist, nämlich die kräftige Überdosierung von D-Vitamin: 20 000 IE dreimal täglich so gut wie ununterbrochen während des ganzen Lebens mit Ausnahme der ersten drei Lebenswochen. Hier könnte die allgemein-toxische Wirkung des Vitamins von Bedeutung sein, mehr als eine eventuelle Hypercalcämie, die ja an sich nicht mit erhöhter Neigung zu Thrombosen verbunden ist. Jedoch hat AGDUHR, der die Überdosierung von D-Vitamin bei Tieren eingehend studiert hat, Thrombose als Komplikation nicht angegeben. Auch die Myocardveränderungen, die er beschrieben hat, fehlen im vorliegenden Falle; die Herzmuskulatur war ohne histologische Veränderungen. Man fragt sich auch, ob das Kind überhaupt die grossen Mengen Heilbuttenöl ausnutzen konnte, da es ja unzweifelhafte rachitische Knochenveränderungen aufwies. Dies in Verbindung mit der Tatsache, dass die hypochrome Anämie von der chronischen Fe-Medikation unbeeinflusst blieb, macht es notwendig, mit einer Resorptionsinsuffizienz des Digestionstractus zu rechnen, die ohne auffallende Dyspepsiezeichen verlaufen ist. Sollte diese Annahme richtig sein, käme ja eine Mitwirkung des D-Vitamins bei der Thrombenbildung nicht in Frage.

Als eine Ursache ausgebreiteter Thrombosen kennen wir auch den akuten letalen Hyperparathyreiodismus. Anzeichen dieser Krankheit waren nicht vorhanden, aber diese Ätiologie einer Neigung zu Thrombosen ist vielleicht von Interesse, wenn man sich gleichzeitig erinnert, dass in neuerer Zeit der Hypoparathyreoidismus mit grossen Mengen von D-Vitamin erfolgreich behandelt worden ist. Obgleich die Mengen von D-Vitamin, die man bei dieser Therapie benutzt, viel grösser sind als die im vorliegenden Falle gegebenen, hat man, nach der Literatur

zu urteilen, keine Komplikationen bei dieser Behandlung gesehen; eine Tatsache, welche die Vermutung verstärkt, dass das überdosierte D-Vitamin für die Entstehung der ausgebreiteten Thrombosen von geringer Bedeutung gewesen ist.

Wenn man sich also im vorliegenden Falle auf Grund der verfügbaren Angaben auch nicht mit Bestimmtheit über die Ätiologie der Thrombosen äussern kann, so darf man doch annehmen, dass die Infektion bei dem durch die Anämie prädisponierten Kinde der auslösende Faktor gewesen ist. Die Frage, welche Rolle das überdosierte D-Vitamin für die Thrombenbildung gespielt hat, muss vorläufig noch offen bleiben, doch war diese Rolle aus den oben erwähnten Gründen wahrscheinlich eine geringe.

Zusammenfassung.

Kurze Beschreibung eines Falles von multiplen Thrombosen bei einem $8^1/_2$ Monate alten Säugling mit einer während des ganzen Lebens bestehenden hypochromen Anämie, unbeeinflusst von chronischer Fe-Medikation, und mit Rachitis trotz kräftiger Überdosierung von D-Vitamin (20 000 IE × 3 während beinahe der ganzen Lebenszeit). Die Lokalisationen der Thrombosen waren folgende: Sinus longitudinalis superior, Confluens sinuum und die hinteren Teile der Sinus transversi sowie der Vena Galeni; mehrere Pialvenen mit Subarachnoidealblutungen und hämorrhagischen Rindeninfarkten; Vena cava inferior, von einem Punkte unmittelbar distal von der Einmündung der Venae hepaticae beginnend und in so gut wie sämtlichen gröberen Venenstämmen bis in die Beine hinab verbreitend; Venae renales mit hämorrhagischem Totalinfarkt der linken Niere. Ausgehend von der Vena-cava-Thrombose eine Embolie in der rechten Arteria pulmonalis mit einem anämischen Infarkt des rechten Lungenunterlappens. Weitere Obduktionsbefunde waren doppelseitige Pneumonien, rechtsseitiges Empyema pleurae und doppelseitige eitrige Mittelohrentzündungen. — Bei den zur Verfügung stehenden Angaben ist es schwer, sich mit Bestimmtheit über die Ätiologie der Thrombosen zu äussern. Es wird eine infektiös-toxische Auslösung der

Prozesse bei dem durch die Anämie prädisponierten Kinde angenommen. Die eventuelle Bedeutung der Überdosierung von D-Vitamin für die Thrombenbildung wird besprochen. — Einleitungsweise wird eine kurze Literaturübersicht gegeben.

Schrifttum.

Becher, W. & Griegensohn, H.: Mschr. Kinderheilk. 79: 100, 1939. — Biemond, A.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1935: 5422. — Byers, R. & Hass, G.: Am. J. Dis. Childr. 45: 1161, 1933. — Ebbs, J. H.: Arch. Dis. Childh. 12: 133, 1937. — Ehlers, H. & Courville, C. B.: J. Pediatr. 8: 600, 1936. — Ellison, J. B.: Lancet 1930 I: 1345. — Escherich, Th.: Jb. f. Kinderheilk. 19—20: 261, 1882. — Evans, P. R.: Lancet 1935 II: 12. — Faerber, E. & Bussel, R.: Mschr. Kinderheilk. 48: 304, 1930. — Feldtstein, G. J. & Goldstein, J. H.: J. Pediatr. 8: 720, 1936. — Fredbärj, T.: Nord. Med. Tidskr. 1931 II: 458. — Gumminski, W.: Ploski Prezegl. otol. 5: 82, 1928. — Guthri, D. & Middleton, D. S.: Brit. med. J. 3681: 141, 1931. — Hansen, F.: Kinderärztl. Prax. 11: 119, 1940. — Henoch: Jb. Kinderheilk. 17—18: 22, 1882. — Karelitz, S.: Am. J. Dis. Childr. 51: 1342, 1936. — Klein, I. J.: Am. J. Dis. Childr. 40: 1045, 1930. — LeMarcHadour & Dupire: Nourisson 19: 85, 1931. — Nordwall, H.: Acta pediatr. 14: 186, 1932. — Ramsay, R. E. & Crumrine, R. M.: Arch. Dis. Childh. 6: 157, 1931. — Riha, J., & Polackova: Cas. lék. cesk. 1928 II: 1277. — Rothstein, J. S.: Am. J. Dis. Childr. 49: 1578, 1935. — Simonini, A.: Pediatr. Prat. 5: 276, 1928. — Vertan, E.: Zbl. Chir. 1930: 1342. — Wüst, K.: Jb. Kinderheilk. 137: 340, 1932. — Zischinsky, H.: Jb. Kinderheilk. 124: 35, 1929.

FROM THE MEDICAL DEPARTMENT OF THE GOTHENBURG CHILDREN'S HOSPITAL. HEAD: PROF. A. WALLGREN.

On pubertas praecox.

By

GUNBORG UDDENBERG.

The causes of pubertas praecox may be of many kinds, and some of them have not yet been fully elucidated. A feature they possess in common, however, is that they produce a disturbance of the hormonic balance.

In textbooks and handbooks pubertas praecox is generally referred to under diseases of the genital glands, suprarenals and pineal body. Sometimes, what is called primary or genuine pubertas praecox is also mentioned. Other forms have also been put forward. NEURATH (1) speaks of genuine, primary, or constitutional pubertas praecox as well as of the endocrine and cerebral group. The second of these groups he then divides into pseudopubertas hypergenitalis, interrenalis, and pinealis; and, finally, pubertas praecox evoked endocrinously in other ways. SIGRIST (2) speaks of, in the main, the same forms.

All these classifications, however, have the drawback that they are mainly symptomatic, with the result that the groups will partly overlap or sometimes even admit of being fitted into one another. To escape these subdivisions and yet have a somewhat wider concept to work with than mere enumerations of various forms of pubertas praecox, the present writer has employed in this paper the classification of pubertas praecox into forms having a peripheral cause and forms having a central cause. By »peripheral cause» is then meant pathological changes in the gonads or suprarenals, and by »central cause» pathological changes in the brain or pituitary body.

Morbid changes of other peripheral, endocrine organs than these would seem to be very rarely accompanied by pubertas praecox. However, KEPLER in 1905 published a case of cretinism with pubertas praecox, mentioned by NEURATH (3), in which the picture of precocious puberty receded after the patient had been given thyroid preparation. The syndrome is also described in some cases presenting the picture of an osteitis fibrosa.

The classification adopted in this paper, therefore, takes no account of whether the effect from these peripheral organs may be indirect, i. e. elicited via the brain or pituitary body. Still, even if such be the case, the classification can no doubt be defended, since in these cases the peripheral change is the primary factor and by its removal the symptoms can be induced to subside.

In this classification all forms of pubertas praecox can be ranged with the exception of the so-called genuine, constitutional. The genesis of this latter group is unknown, and nor is it probably unitary for all cases. This pubertas-praecox group constitutes for the time being a *terra incognita;* to it are assigned all cases in which a local cause of the disease cannot be found, and hence it ought to diminish in size as our diagnostic facilities widen. In the present state of things, however, the group must be included, but with full recognition of the fact that we are then only working with a symptomatic concept. If this is borne in mind, it is clear that all statements respecting such problems as heredity must be taken with reservation, since they may apply to the one case and not to the other.

Should, notwithstanding this, we endeavour to probe deeper into the cause of this syndrome, i. e. of a pubertas praecox in which we can find nothing pathologic but just the clinical picture of precocious puberty, we perhaps turn first of all to peripheral affections that for some reason or other have not been diagnosed, a benign adrenal tumour or suchlike. In most cases, the impression is probably received that the cause must be sought in the cerebrum. There may doubtless be several

undiagnosed pathological processes in the cerebrum which can be conceived as capable of giving rise to precocious puberty, e. g. disturbances in the vascular supply, inflammatory processes, traumatic lesions. They have escaped diagnosis because they are seated at a neurologically silent point, and the midbrain and pituitary body, where these processes must be thought to be located, are such spots.

At the psychiatric clinic in Lund, where a symptom-complex of encephalitic character that seems to be very common among so-called nervous people has for long been under observation, it has been noticed that hormonal disturbances and at times pictures resembling just pubertas praecox are often associated with this picture. (SJÖBRING, 4; RYDÉN, 5; CHRISTIANSEN, 6; UDDENBERG, 28.)

HANSSON's (7) investigations are also of interest. He has injected pineal extract in several successive generations of rats and found in each succeeding generation that the brood have become smaller in growth and that their sexual development has been more rapid.

It is also feasible that a constitutionally conditioned imbalance of the hormonic apparatus may manifest itself in such manner that comparatively small causes turned the scale to one side or the other. Cases of conspicuously late puberty in the families of precociously matured children might then be interpreted as a sign that a hereditary factor is concerned.

Comparative investigations have shown that precocious puberty is considerably commoner among girls than boys. The distribution between the sexes is also unequal within the differant forms of the syndrome. NEURATH (3) states in 1909 that in the literature he had been able to find 83 cases of menstruatio praecox and 43 cases of precocious puberty in boys. REUBEN and MANNING's (8, 9) collection of 1922 contains 373 girls and 71 boys. These cases also include 83 cases of premature pregnancy with or without signs of previous pubertas praecox. These authors give the ratio between girls and boys with pubertas praecox 3 1/2 to 1. The last collection published of this kind is that submitted by BING, GLOBUS and

SIMON (10) in 1938. These authors have gathered from the literature a total of 544 cases of pubertas praecox, which they divide into two groups. The first group contains all cases in which the local finds had been verified by operation or autopsy, in all 104 cases. Of these, 33 girls and 11 boys had suprarenal tumours, 42 had ovarian tumours, 4 testicular tumours, and one a tumour of the prostate. Twelve boys and one girl had cerebral diseases. The second group, which consisted of cases with only clinical observations, numbered 440 cases, 338 being girls and 102 boys. Among these girls there was a neurologic history in 28 cases and among the boys in 23 cases.

The case observed at the Gothenburg Children's Hospital presented the following picture.

The patient's mother and a maternal aunt had menarche at 14—15 years, the maternal grandmother at 12 years, a paternal grandmother and aunt at 18 years. No members of the family are strikingly thick-set or small in stature.

The patient, a girl, is the only child; her mother is a primipara. Delivery (at the Gothenburg Maternity Department) was uneventful. Weight at birth almost 4 kg. Feeding normal. Her development was normal, she walked at 11 months and talked well at $1\,^1/_2$ years. At the age of two years her mammae began to grow, but her mother noticed nothing else abnormal in the patient's appearance and behaviour. Of children's diseases the patient had measles at about 4 years of age. She had »intestinal catarrh» in her infancy and the immediately following years. Had been troubled very much by eczema and food-rash. There had been attacks of otitis and at three years of age an adenotomy was performed, but otherwise she is reported not to have been subject to colds particularly often.

The patient was admitted to the Hospital for the first time at an age of $3\,^7/_{12}$ years and was then attended for three days under the diagnosis of Gyneco-mastia. Medical advice was sought because she had a discharge from the womb. The discharge was colourless and had never been blood-tinged or brown. For her age she was a big and robust girl with a healthy appearance. Her height was 108 centimetres, weight 18.9 kg. Her skin, flesh and musculature were normal. *Her breasts were distinctly enlarged, soft and adenomatous.* Nothing noteworthy was observed respecting her internal organs; nor neurologically. Her blood sedimentation rate was 2 mm and haemoglobin content 72 %. A radiogram of the cranium showed normal conditions in all respects. On rec-

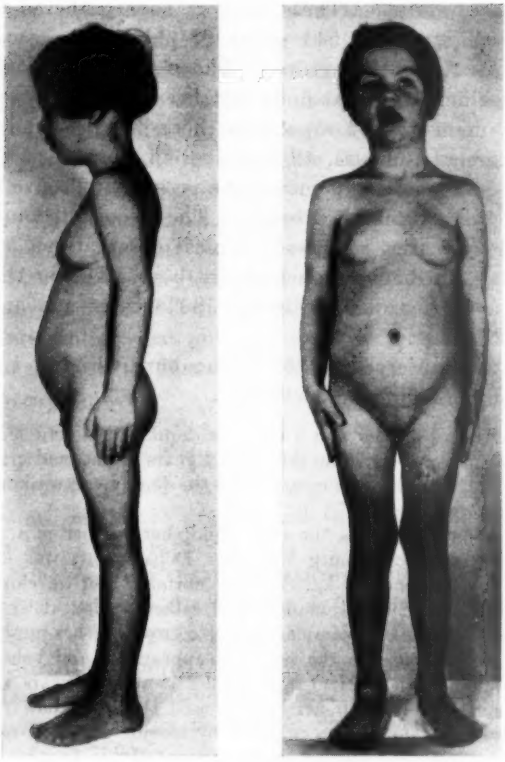


Fig. 1.

tal palpation at the Gynecological Department it was ascertained that the uterus with adnexa was normal for her age.

A year later the patient was again admitted to the Hospital — she was then 4 $^{8}/_{12}$ years old. On the day of admission there had been *haemorrhages of an obvious menstrual type.* Her mother also stated that for about a year she had noticed an incipient growth of hair on the patient's pubes. Nothing abnormal in the patient's behaviour had been observed; she appeared to be healthy and lively and played like other children. Seemed quite unembarrassed and unconscious that she was in any way different from other children in appearance.

She was a big, robust and well-nourished girl of infantile type with a healthy appearance. Height 120 cm, weight 23.5 kg. Circumference of head 53 cm, of abdomen 56 cm, of chest 66 cm. She had a very *thin growth of pubic hair* but was otherwise not abnormally hairy for her age. Her breasts were large and well-developed and on palpation gave the impression of consisting of lobed glandular tissue. The patient's voice was slightly deeper than would have been expected. Her internal organs exhibited nothing pathologic except for a faint systolic murmur over the heart. Neurologically nothing abnormal was found either. The optical fundi were normal. As regards the external genitalia, she had some *fat accumulation over the mons veneris and distinctly developed labiae maj. and min.* No hypertrophy of the clitoris. The linea alba was slightly pigmented. On palpation by rectum at the Gynecological Department the findings were a uterus the size of a thumb-end, left ovary the size of a hazelnut, right ovary normal in size for the girl's age. No tumours or pathological changes in the genital organs.

Her blood pressure was measured on a few occasions during her stay in hospital and was $^{115}/_{70}$, $^{120}/_{80}$ and $^{110}/_{80}$ respectively. The fasting value of her blood sugar was 0.09, and following a functional glucose test with 35 g of dextropure the blood sugar rose in one hour up to 0.16 and fell 1 $^{3}/_{4}$ hours after the test-meal to 0.07. The total protein in the blood was 7.15 %, albumin 4.2 % and globulin 2.9 %. The cholesterol content was 192 mgm. On admission the blood status was Hb. 90 %, red cells 5.22 mill., white cells 14 600, corpuscular size 6.7—7 microns. Eosinophilic and basophilic leucocytes 0 %, segment-nuclear neutrophiles 51 %, staff-nuclear 0 %; lymphocytes 46 %, and monocytes 3 %. As the patient gave a mild catarrhal impression on admission, another blood count was made a fortnight later: Hb. 81 %, red cells 4.68 mill., white 8 800, corpuscular size 7.3—7.5 microns. Eosinophilic and basophilic leucocytes 0 %, staff-nuclear neutrocytes 0 %, segment-nuclear 50 %, lymphocytes 41 %, monocytes 9 %. The sedimentation rate at two tests was 8 mm in one hour. Frieman-Schneider's test was negative and a hormone titration made on the urine just after cessation of the first menstrual discharge showed 80 mouse units prolan A and 20 mouse units folliculin. X-rays of the cranium revealed no pathological changes. On pyelography the renal pelvis, ureters and renal shadows were of normal configuration and position. Survey pictures of the abdomen and true pelvis disclosed no pathological lesions. On X-raying the left wrist-joint it was found that *all centres of ossification had already appeared with distinct delineation of bones corresponding to an age of at least ten years.* The patient still had all her milk-teeth left in good condition. *Mentally she seemed to be normally developed*; she played and occupied herself like other girls of her age. Binet-Simon tests showed her to grade at four years.

The patient was examined at the Outpatients' Department three months later. She was stated by her mother not to have had any further menstrual period. She felt well, as usual, and was lively and glad. Nothing pathologic was found from the internal organs, and the breasts looked as before. She had a slight growth of fair axillary and pubic hair, solitary dark hairs being amongst the latter. In addition there was a slightly increased growth of fair hair over the sacrum. The haemoglobin was 86 %, sedimentation rate 4 mm, height 122 cm, and weight 25 kg. Another hormone titration was performed and showed close upon 40 mouse units prolan A and 32 mouse units folliculin per litre of urine.

A second examination at the Outpatients' Department was made 14 months later when the patient was $6\,^{1}/_{12}$ years old. Her mother stated that the patient had then had *menses for about the past twelve months at intervals of 3 to 4 weeks* and with a duration of 4 days. Her last menses had been barely two weeks before the examination. Two monthes earlier she had shed her first teeth — O 1 and 1 O —. She had not been ill, was bright and lively, never complained of headache or other pains, was not tired. Her mother thought that she was uncommonly childlike in her ways, she played like other girls and did not concern herself with boys.

Her height was 133 cm. Blood pressure $^{115}/_{80}$. Urine: acid reaction. Heller's albumin and Almén's sugar tests negative. The sediment showed only epithelial cells. Non-protein nitrogen: 31.3 mg per 100 c. c. Blood sedimentation rate 8 mm in one hour. Hb. 79 %, red blood cells 4.45 mill., white cells 9 700, corpuscular size 7—7.2 microns. Differential count: Eosinophilic leucocytes 0.5 %, neutrophilic staff-nuclear leucocytes 0 %, segment-nuclear 50 %, lymphocytes 45 %, monocytes 4.5 %.

Her pharynx was slightly reddened and she had large, creviced tonsils. She had as before a soft systolic murmur over the heart but otherwise nothing pathologic was recorded from the internal organs. Her vulva was, as before, generally enlarged without any relative hypertrophy of the clitoris. She had a thin growth of dark pubic hair of feminine type and a thin but dark covering of hair over the sacrum. The axillary hair was sparse and light in colour. There was an increased hairiness over the anterior surface of legs and thighs. Neurologically, nothing abnormal was observed apart from a considerable hypotonia of muscle on testing the arms. This loss of muscle tone also came to expression in her shambling gait and her way of standing. Another sample was taken for hormone titration and showed 40 mouse units prolan and 20 mouse units folliculin per litre of urine.

The patient accordingly presents typical signs of pubertas praecox. She has distinct secondary sexual characters, menses, and increased growth in heigth. All measurements taken show

her to exceed what BROMAN, DAHLBERG and LICHTENSTEIN (11) give as the average height for girls of her age, without however exceeding the normal range of variation on any occasion exept the last. However, on each occasion her height measure shifts nearer the upper limit of the normal range of variation, until, at length, it exceeds this. Her growth in height would thus seem to be in constant progression. About the same conditions are found in respect of her weight.

Bone formation has advanced considerably further than what is normal for her age. The centre of ossification for the pisiform has already appeared, which does not usually happen until the age of 10—12 years. This is in full agreement with the usual finding in pubertas praecox. On the other hand, the patient's dentition is about normal for her age. Here it may be of interest to recall BORMAN's (12) claim that in contrast to other bone formation the dentition is normal in all forms of precocious puberty except the pineal, in which latter form it is premature.

The circumference of the patient's head is conspicuously large, though without giving any hydrocephalic impression. An X-ray of the cranium, moreover, shows no sings of any hydrocephalus. As a normal head-girth at 5 years of age LUST (13) gives 50 cm, but the patient has 53 cm. This may very well agree with the increase in the circumference of the head that occurs at puberty and that is mentioned by NEURATH (1). In descriptions of these precociously matured children, in fact, it is often stated that they have conspicuously large heads.

The blood picture including the determinations of blood sugar, protein and cholesterol show normal conditions. The blood picture is of infantile type.

So much the more striking, however, are the blood-pressure conditions. NEURATH (1) gives the normal value for the systolic blood pressure during the first five years of life as 60. At repeated tests the patient had 110—120. She exhibited no signs of renal lesion, she had no albumin in the urine, the sediment and non-protein nitrogen are normal. Instead, the finding agrees with the rise in the blood pressure which ac-

cording to NEURATH (1) is found during the last years of childhood and which is further accentuated just before or during puberty.

The patient's basal metabolism is also elevated, about + 25 %, but this may be explained by her rapid growth. Similar values are to be found in the literature. For instance, FISCHER (14) published a case that on many points agreed entirely with the one under rewiew and that had a basal metabolism of + 28 %, and MANNHEIMER (15) has reported a case of pubertas praecox with granulosa-cell tumour and rapid growth that had a basal metabolism of + 22 %.

Reports differ as to the mental development of pubertas-praecox children, and this undoubtedly varies considerably in the different cases. BORMAN (12) has divided the children into three groups with an eye to their mental status. The first group contains all children in which the syndrome has a peripheral genesis. These are stated not to show any mental deviation from what is normal for their age or any sex interests. The second group contains cases with a central genesis and consists of children who to some extent behave as adults but whose intelligence is normal for their age. Their sex interest varies form case to case. The third group contains cases in which mental precocity is the first symptom and in which a slight physical precocity supervenes later. Three cases belonging to this group are reported. Two of them had teratoma of the epiphysis and one a malignant tumour of the ventricle close to the epiphysis, although the latter was intact. This agrees with the usual report that it is the pineal-tumour cases with pubertas praecox which show mental precocity.

Respecting the two other groups the claims made by BORMAN would not seem to apply without modification. MANNHEIMER (15), for instance, reports a case of pubertas praecox with granulosa-cell tumour, already mentioned in this paper, in which the patient gave a shy and womanly impression that diverged widely from what was normal for her age (four years). After surgical removal of the tumour there was an alteration in the direction of normal childlike behaviour. So far as the

Gothenburg case is concerned, in which no feasible peripheral genesis can be found (see the analytical review appended), nothing in the patient's mental make-up was noticed that deviated from what was normal for her age. She was not "womanly", was in no way embarrassed or conscious of her body, and she played with other children of her age in a normal manner. She showed no sex interests.

Büger-Prinz (16) reports a case in which the most prominent expression of the mental change was that the patient sought the company of his elders in spite of the fact that his intelligence corresponded to his age, and that he perpetually offended and came into conflict with his schoolfellows and those at home. Nothing of this nature, which is presumably an example of the usual obstinate attitude assumed at puberty, is discernible in the case reviewed in the present paper, the patient in question seeming to be childlike in every way.

After the foregoing more general discussion of certain symptomatic features in the picture of pubertas praecox it seems advisable to examine the case from the point of view of differential diagnostics to see whether any genetic cause can be traced by this means.

Turning first of all to those changes in the ovaries which attend pubertas praecox, we find in the literature cases of granulose-cell tumours and follicle cysts without any other pathological changes. Lull (17) states that there are reports of 17 cases of granulosa-cell tumours with pubertas praecox in children under 11 years, this figure including his own case. Besides this case he publishes a case in which only a follicle cyst was found in the ovary. Mengert (18) has a similar case. In both these cases the symptoms receded after removal of the affected ovary. It is not known how these cysts arise, but Adair and Watts (19) have shown that they may contain a relatively high percentage of folliculin, and hence the theoretical background is present for the production of a picture of pubertas praecox. However, seeing that Bing, Globus and Simon (10) were able to collect 42 published cases of ovarian tumours with pubertas praecox, other forms of tumours in the

ovary must also be concerned in this condition. Most of these cases, in fact, are very old, REUBEN and MANNING (8, 9) having as early as 1922 collected 23, while attention was not directed to granulosa-cell tumours until the early thirties. Thus, it cannot be stated what tumours are concerned in these cases. As for the cases published after 1922, practically all of these are already placed by LULL's (17) report of the 17 cases of granulosa-cell tumours and the two cases of follicle cysts. Naturally enough, this analysis is not exhaustive, among other reasons because LULL's (17) paper appeared some years after BING, GLOBUS and SIMON's collection. Still, it shows with sufficient clearness that granulosa-cell tumours and follicle cysts are the pathological ovarian changes which must be taken into account. As a rule the symptoms are signs of feminine puberty, enlargement of breasts, growth of pubic hair, and menses. Usually the first symptoms have been noticed a relatively short time before the patient has come for examination. Hormone analyses have been performed in some cases, and PALMER (20) gives a table of the finds from a number of hormone analyses on granulosa-cell tumours. The values vary considerably, from 17990 mouse units folliculin per litre of urine to 7½ units, which latter, however, is stated to be a post-operative figure. The lowest non-postoperative value is 65 mouse units per litre of urine. The reactions of pregnancy are also stated to be positive, although they were negative both in LULL's (17) and MANNHEIMER's (15) cases.

As was previously mentioned, palpation of the pelvis in the case under review revealed an ovary the size of a hazelnut on one side, while the other ovary was of normal size for the girl's age. A tumour formation might be suspected here on the one side, but nor must it be forgotten that at least one ovary must reach a certain degree of development in order to produce the amount of hormone required for a picture of puberty.

In this connection it may be mentioned that FISCHER (14) publishes a very instructive case with a clinical picture in extremely good agreement with the Gothenburg case. A

laparotomy was done in Fischer's case and one of the ovaries, which was the size of a plum, was removed. The remaining ovary had a normal appearance for the patient's age. Histological examination of the removed ovary showed this to have the normal appearance of puberty and not to contain any tumour.

The hormone titres found for the Gothenburg patient are relatively low throughout and are below PALMER's (20) values, except the post-operative, which cannot of course be assigned the same significance. They cannot, therefore, be considered indicative of a granulosa-cell tumour. Friedmann-Schneider's test was negative. As regard the hormone production of follicle cysts, Lull has made analyses in his cases and not found either prolan or folliculin in detectable amounts. MENGERT's (18) case had 1000 rat units folliculin per litre of urine before the operation. The hormone analyses are of no help to that diagnosis in the case under review.

Finally, the nature and length of the history count against a tumour diagnosis in this case. The slow course extending over years is not usually met with in such cases.

The precocious puberty that is associated with suprarenal tumours or other alterations of the adrenal cortex is a subdivision of the adreno-genital syndrome. This appears in tumours or hypertrophies of the suprarenal cortex and presents pictures that differ according to the age and sex of the patient. REILLY (21), for instance, states that when the disease appears already during fetal life a pseudohermaphroditism results, that when it appears in small boys their genitalia and sex characters assume adult male proportions, that in adult males gynecomastia and possibly other signs of feminism may develop, in adult females virilism, and in young girls what he calls »pseudosexual precocity», i. e. early growth of pubic hair and hypertrophy of the clitoris. To these are added some further traits: increased growth in height, usually generalized hirsutism, obesitas. Thus, in girls, the condition is not thought to involve a puberty in the strict sense but rather a disturbance in growth with certain distinctive features.

However, opinions are not unanimous, and there seems to be disagreement especially respecting the symptomatical picture in adult males. Whereas several authors report a feminism like that described above (22, 23), others (24, 8, 9) claim that an increased masculinity develops instead, and finally, there are reports that the disease leads to premature senility and death.

There are also reports of the extraction from the suprarenal cortex of a substance that increases the spermatogenesis and the testicular weight of experimental male animals and brings about virilism of the female animals. (Pattenger, Simonsen, 25). From the adrenals of mares and geldings there has also been extracted a substance which, when injected into mice, produces large follicles and corpora lutea. (Casida, Hellbaum, 26). Accordingly, even under normal conditions it has been possible to produce both feminizing and virilizing factors from suprarenal cortex. This does not however amount to saying that they are the same substances as are active under pathologic conditions. Broster and others (29), for instance, have found that the cortical cells of virilized women differ histologically from normal suprarenal cells and stain in a way that is physiological only during a short period of foetal life. In these women they have also found a new hormone that does not occur normally in either men or women.

Thus, the adrenal cortex is thought to possess the power of acting either virilizing or feminizing, in females always virilizing, in males sometimes feminizing, sometimes still further accentuating masculinity, sometimes leading to senilism and death. This action can hardly be conceived as due to a single active principle. And if there are two or more agents active, one is tempted to think that in women, also, there could be a further manifestation that might be called increased femininity. In this case, however, the accentuation of the femininity must doubtless be conceived as not following quite normal lines. After the investigations of Broster and others (29) it would seem possible that it is not the normally occurring hormones which bring about the alteration. Reilly (21), in his large collection of girls with an adreno-genital syndrome, has a

case of pubertas praecox with enlarged mammae and menses, both of which symptoms receded after removal of the tumour of the adrenal cortex. This case was reported by WALTERS, WILDER and KEPLER in 1934. A photograph of this case taken immediately after the operation, before her appearance had altered, shows an obviously feminine but coarse and clumsy, almost negroid, face with a short and thick neck and high shoulders. One taken several months later, after recession of the symptoms, shows a soft and natural girlish face with a considerably more slender upper body than before. It is also to be assumed that it is the heterosexual manifestation of the disease which in the first place arouses attention, and that solitary cases of suprarenal tumours with, for instance, femininity accentuated in this way in adult women have escaped attention or have been diagnosed as, e. g., endocrine disturbance without any local diagnosis being made.

However, the virilizing factor appears to be the most essential and the most frequently observed. Virilism in adult women with adrenal affections is not so very uncommon, whereas feminism in men with these affections is stated by LEVY SIMPSON (23) to be so rare that its existence can be doubted. He reports, however, that up to then there had been five cases published in the literature, to which he adds a sixth himself.

If, in the light of this information, we view the picture presented by girls with adrenal neoplasms, we shall perhaps find it easier to understand this picture. In REILLY's (21) above-mentioned collection of 40 verified cases of adrenal tumours in girls, the picture he calls pseudo-sexual precocity is to be found in most of the cases. However, some cases are also reported that are in contrast to the usual form of virilism. Even without taking into consideration the two cases of surgically removed aberrant adrenal adenomata in or close to the ovaries, in which other factors may have been at work in producing the menorrhagia, metrorrhagia and enlarged breasts exhibited by these girls, there is also another case of considerable interest that may be cited. This is the previously

mentioned case published in 1934 by WALTERS and others. It has reference to a girl who at the time of examination was nine years old and who had menstruated every other month since she was eight years. She had suffered from hirsuties on her body since the age of four years, pubic hair since five years of age, and on examination had enlarged mammae and an enlarged clitoris. On operation a carcinoma was found in the cortex of the left adrenal. After the operation, which was successful, the breasts and genitalia diminished in size and her menses ceased.

This means that even in pubertas praecox in girls with menses and enlarged breasts the possibility of an adrenal genesis must not be ignored. There are, however, certain features which render it possible to make a differential diagnosis between a pubertas praecox due to, e. g. an ovarian tumour and pubertas praecox due to adrenal affection. The latter is generally attended not only by a growth of pubic and axillary hair but also by general hirsuties and, in addition, a distinct overgrowth of the clitoris. This is stated by REILLY to be virtually pathognomonic of the adrenal affections. As to general hirsuties, there are also stated to be cases described in which this condition is associated with ovarian tumours. NEURATH (1) mentions (1932) two cases, both relatively old, one from 1802, the other from 1920, and one wonders to what extent aberrant tumours of the suprarenal gland may have been concerned in these.

In the Gothenburg case there was certainly a slight bodily hypertrichosis, but this was by no means of that dark, copious kind that usually makes it appearance early in the picture associated with adrenal affections, and nor was there any hypertrophy of the clitoris. The enlargement of the vulva was general, no part being developed at the cost of the others. Instead, the picture was entirely dominated by the enlarged breasts and the menstrual flows, which, as already pointed out, are extremely rare accompaniments of adrenal diseases. Possibly, the patient's slight hypertrichosis and comparatively deep voice may be interpreted as a sign that de-

ficient co-ordination was liable to occur within the prematurely activated hormonic apparatus.

Then, too, no tumour was detectable in the adrenal region either by palpation or radiography of the abdomen. Urography, too, showed a normal picture. This, of course, is not conclusive, as the above-mentioned diagnostic method is rather crude for the object in view, but it must be considered to point in the same direction as the other finds. Thus, the finds hitherto made in the case do not seem to justify a diagnosis of pubertas praecox of adreno-cortical origin.

Since no peripheral cause of the patient's precocious development can be established, there remains either to try to find a diagnosable cerebral lesion or else to rest content with assigning the case to the so-called genuine pubertas praecox group.

The cerebral affections to be taken into account here are tumours, abscesses and residual conditions following meningitis and encephalitis as well as residual states of other character, e. g. traumatic. In this connection brain tumours include the pinealomata, the diagnosis of which follows in essentials the same lines as other cerebral tumours.

What is generally claimed to be typical of the pineal type of pubertas praecox is that as a rule only boys are affected and that there is usually a mental precocity.

In a pubertas-praecox collection published in 1938 by Bing, Globus and Simon (10), in which special stress was laid on the pineal type, it was stated that of 56 patients under 15 years with pineal tumours 21 showed sings of precocious puberty. Of these, one was a girl aged 9 years with hair on the pubes, in the axilla, and on the face but no other signs of sexual precocity. Borman (12), however, also cites a case with slight though distinct signs of premature sexual development in a girl with a pineal tumour. Bing, Globus and Simon (10) also point out that it has not by any means been proved that it is the direct pineal localization which determines the clinical picture. All the cases reported presented considerable damage to the surrounding brain tissues,

partly by tumour infiltration, partly as a result of pressure and sometimes perhaps secondary hydrocephalus. And these adjacent parts of the brain are just such as are known to have a share in the endocrine balance.

In the present case, however, neither the personal history nor the medical finds give any support whatever for the diagnosis of a brain tumour. Nor does the personal history show any known inflammatory or traumatic lesion of the brain, and this in conjunction with the almost blank neurological status would seem in the first place to suggest that all these diseases might be left out of account. There is however one symptom that is of a nature to provoke speculation. The patient has a pronounced muscular hypotonia, this being one of the most typical symptoms in the previously-mentioned form of encephalitis observed at the Lund Psychiatric Clinic which was so often found to give rise to hormonic disturbances of various kinds, among them pubertas praecox. This form of encephalitis is interpreted as being at times caused by a virus and appearing as a sequel to, e. g., frequent commonplace chills, otitis, and sometimes rheumatic infections. Thus, as a rule, there is not a period of disease with established encephalitic symptoms, the onset often being insidious. The clinical picture is dominated by a psychical and physical hypotony with greatly increased fatigability, although this varies considerably even in the same case. The patients are often allergic, and the disease runs a fitful course with alternating periods of improvement and deterioration (Sjöbring, 4, Uddenberg, 28).

The mother of the Gothenburg patient certainly states that the girl not frequently contracted colds, but on practically every occasion the latter was brought for examination her throat was very red and her tonsils large and creviced. Moreover, she had suffered earlier from attacks of otitis and had been troubled with adenoids. That she is allergic, is evident. She had suffered from eczema and been much subject to food rash. Of course, it is open to question whether her frequent intestinal catarrhs in the years of infancy and early child-

hood are to be referred to infections or to allergy, perhaps they are assignable to both. It has also to be borne in mind that she exhibited considerable muscular hypotonia in conjunction with the shambling movements typical of this. All this means that an encephalitis of SJÖBRING's type (mild chronic encephalitis) cannot be ignored in the discussion on the differential diagnosis. Here, of course, it may be objected that every child contracts colds and that many have food rash without, for that reason, having any encephalitis. This is naturally quite true, but in my opinion the question does not admit of being so lightly dismissed when hypotony and hormonic disturbances are added to the picture. While this, admittedly, cannot by any means be regarded as proof, it is a point requiring attention. The making of a certain diagnosis must be left to the future, among other reasons because the symptom-pattern in children is so little known. The ultimate prognosis as regards SJÖBRING's encephalitis seems to be good on the whole, but the great tendency of these patients to become easily fatigued implies that they are very prone to states of psychical insufficiency, and the intermittent course of the disease means that better periods alternate with worse. These subjects are accordingly perpetually handicapped compared with their healthy fellows, even though in the majority of cases they are able to work and earn a living, many even in responsible positions.

A careful consideration of the case, therefore, leads to the conclusion that either a "Sjöbring's encephalitis" is at the bottom of the trouble or else the case must be classed with the so-called genuine pubertas praecox. As already stated, there are features that argue in favour of the former diagnosis, although nothing can be said with certainty. The latter diagnosis, of course, is a purely negative diagnosis by exclusion, and hence there are no positive indications for it. OREL (27) reports a case in which, on the basis of several cases of sexual abnormalities in the family, though no pubertas praecox, he made the diagnosis of constitutional pubertas praecox. This mode of arriving at a diagnosis cannot be considered as quite

correct, since not only is it extremely difficult to put forward accurate hereditary facts but, presumably, it is not actually known what facts are to be regarded as relevant in a hereditary respect. To this category, of course, other cases of precocious puberty must in the first place be referred, but also cases of late puberty, sexual adnormalities, and possibly other endocrine disturbances.

In the Gothenburg case no other instances of pubertas praecox were found in the family. The maternal grandmother's puberty at the age of 12 years is the earliest, the mother and a maternal aunt had an approximately normal menarche, and the child's paternal grandmother and aunt a noticeably late one, 18 years. FISCHER (14), in reference to the case previously cited in this paper, which in many ways agreed well with the case under consideration here, mentions that the mother had a somewhat late menarche, at 15 years, while the normal age for the U. S. A. is stated to be 13 $^{9}/_{12}$ years. Her menses was also scanty at first and occurred only every three months. This is too small a sign to prove anything but may be worth keeping in mind.

By way of a final conclusion, therefore, the only thing that can be said of the case is that it *may* involve a mild chronic encephalitis of the Sjöbringian type. But even this diagnosis, as also any other local diagnosis that might be entertained, must be left for the future to decide. None the less, the case possesses some interest, contributing as it does to the comparative investigations which show that the majority of the pubertas-praecox cases are such that no local diagnosis can be made. It is here that the most unsolved problems lie and, for that reason, it is here that the most interesting view of the diagnostic possibility can be had.

References.

1. NEURATH, R.: Die Pubertät. Wien, 1932. — 2. SIGRIST, E.: Ann. pediatr. *155*, 1940: 84. — 3. NEURATH, R.: Ergebn. der inn. Med. und Kinderh. *4*, 1909: 46. — 4. SJÖBRING, H.: Unpublished lectures and personal communication. — 5. RYDÉN, E.: Nord. Med. *5*, 1940: 25. —

6. Christansen, J.: Nord. Med. *6*, 1940: 792. — 7. Rowntree, L. G.: The Pineal Gland. Tice, Practice of Medicine. Hagerstown, 1940: 535. — 8. Reuben, M. S., and Manning, G. R.: Arch. pediatr. *39*, 1922: 769. — 9. Reuben, M. S., and Manning, G. R.: Ibid. *40*, 1923: 27. — 10. Bing, J. F., Globus, J. H. och Simon, H.: Journ. of Mount Sinai Hosp. Edvin Beer Anniversery Number 1938: 935. — 11. Broman, B., Dahlberg, G., and Lichtenstein, A.: Act. pediatr. *30*, 1942: 1. — 12. Borman, E.: Arch. für Psych. *111*, 1940: 666. — 13. Lust, F.: Diagnostik und Therapie der Kinderkrankheiten. Berlin und Wien 1938. — 14. Fischer, H. S.: Am. Journ. of Obst. and Gynec. *39*, 1940: 525. — 15. Mannheimer, E.: The Journ. of Pediat. *12*, 1938: 350. — 16. Bürger-Prinz, H.: Der Nervenarzt. *10*, 1942: 438. — 17. Lull, C. B.: Am. Journ. of Obst. and Gynec. *41*, 1941: 445. — 18. Mengert, W. F.: Ibid. *37*, 1939: 458. — 19. Adair, F. L., and Watts, R. M.: Ibid. *34*, 1937: 799. — 20. Palmer, A.: Ibid. *37*, 1939: 492. — 21. Reilly, W. A., Leiser, H. and Hindman, F.: Endocrinology. *24*, 1939: 91. — 22. Sainton, P., Simonnet, H., and Brouha, L.: Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Paris, 1937. — 23. Simpson, S. L., and Joll, C. A.: Endocrinology. *22*, 1938: 595. — 24. Boyd, W.: Textbook of Pathology. London, 1938. — 25. Pattenger, F. M., and Simonsen, D. G.: Endocrinology. *22*, 1938: 197. — 26. Casida, L. E., and Hellbaum, A. A.: Ibid. *18*, 1934: 249. — 27. Orel, H.: Zsch. für die gesamte Anatomie. Abt. 2, *13*, 1928: 694. — 28. Uddenberg, C. E.: Tidskrift i sjukgymnastik. 1943 (in the press). — 29. Broster, L. R., and others: The adrenal cortex and intersexuality. London 1938.

AUS DEM SACHS'SCHEN KINDERKRANKENHAUS ZU STOCKHOLM.

Ein Fall von kongenitaler myeloischer Leukämie.[1]

Von

BERTIL HAMNE.

Mit der seit Beginn des 20. Jahrhunderts wachsenden Kenntnis der Morphologie des Blutes und vor allem mit der Erkenntnis der verschiedenartigen Reaktionsweise des Blutes und der blutbildenden Organe beim Säugling bzw. beim Erwachsenen gegenüber unterschiedlichen Einflüssen, kamen allmählich Zweifel bezüglich früher beschriebener Fälle von myeloischer Leukämie während der ersten Lebensjahre auf. Man wies auf die Möglichkeiten einer Verwechslung mit den nunmehr bekannten frühzeitigen bzw. kongenitalen Anämien, mit Auftreten von unreifen Zellen im Blut und auf Grund von extramedullär auftretender Hämatopoese vergrösserter Leber und Milz hin, man lernte die Pseudoleukämien vom Typ Jacksch-Hayem kennen u. s. w. NAEGELI ging im Jahre 1922 so weit zu behaupten, dass noch keine myeloische Leukämie vor einem Alter von 4 Jahren festgestellt worden sei, und diese Ansicht wurde von einer Reihe von Pädiatern geteilt (FINKELSTEIN, PFAUNDLER, FEER). Die lymphatische Leukämie dagegen ist für das Kindesalter typisch und kommt schon im zartesten Alter vor. Ich verweise diesbezüglich auf die monographische Darstellung des Themas von JELKE im Anschluss an Beobachtungen bei Zwillingen im Jahre 1939.

Es sind jedoch auch nachdem wir die eigenartige Reaktionsweise des Säuglings erkannt haben, Fälle beschrieben worden, die zeigen, dass wir trotzdem mit der Möglichkeit einer myeloischen Leukämie schon beim Säugling rechnen müssen. So gibt z. B. OPITZ 1924 einen ausführlichen Bericht über eine derartige Beobachtung bei einem 3 Monate alten Mädchen und sagt

[1] Der Redaktion den $^{9}/_{9}$ 1943 zugegangen.

selbst: »Durch unseren Fall ist das Vorkommen von akuter Myelose beim Säugling zum ersten Male einwandfrei erwiesen.» Der Fall von SOLMITZ (1924) begann mit Anämie und Milzvergrösserung im 3. bis 4. Monat, aber die eigentlichen Krankheitszeichen entwickelten sich erst gegen Ende des ersten Lebensjahres, und der Verfasser hält es auch für möglich, dass es sich um eine myeloische Reaktion auf der Basis einer kongenitalen Syphilis handeln kann. Im folgenden Jahre (1925) berichtet jedoch MALMBERG über 2 gründlich untersuchte Fälle von myeloischer Leukämie in zartem Alter. Fall 1, ♀, begann damit, dass im Alter von 8 bis 9 Monaten eine Vergrösserung des Leibes auftrat. Als das Kind im Alter von 1 Jahr in das Krankenhaus aufgenommen wurde, klärte man den Charakter der Krankheit als myeloische Leukämie auf. Exitus im Alter von 1 Jahr und 5 Monaten. — Bei Fall 2, ♂, berichtete die Mutter, dass der Patient schon im Alter von 14 Tagen begann blass zu werden, und kurze Zeit später konnte man auch eine Protrusion der Augäpfel feststellen. Im 4. Monat Schmerzreaktionen beim Umlegen. Als das Kind im Alter von gut 5 Monaten in das Krankenhaus aufgenommen wurde, bot es das Bild einer myeloischen Leukämie mit nicht weniger als 356.000 weissen Blutkörperchen per mm^3 Blut, wovon rund 80 % myeloische Zellen und davon 52 % unreife. In diesen ersten Präparaten fiel die Oxydasenfärbung negativ aus, was ich im Hinblick auf meinen eigenen Fall besonders unterstreichen will, und worauf ich im Zusammenhang zu ihm zurückkommen werde. Bei einem späteren Präparat dagegen, nach einer durch Röntgenbehandlung erzielten bedeutenden Verbesserung, war die Oxydasenfärbung *mit der gleichen Farblösung* positiv. Die Anzahl weisser Blutkörperchen war dabei auf 57.000 gesunken. Das Kind lebte mit Röntgenbehandlung bis zu einem Alter von fast 1 Jahr 10 Monaten. Weitere Fälle von myeloischer Leukämie bei Säuglingen wurden beschrieben von RAMSAY (1927), SALOMONSEN (1930), KORNMANN (1934), WILLI (1936) und BRANDBERG (1943, Fall Nr. 11, während sein Fall Nr. 59, nach seiner eigenen Angabe, mit dem von MALMBERG veröffentlichten identisch ist).

Die Frage, inwieweit eine Leukämie überhaupt kongenital

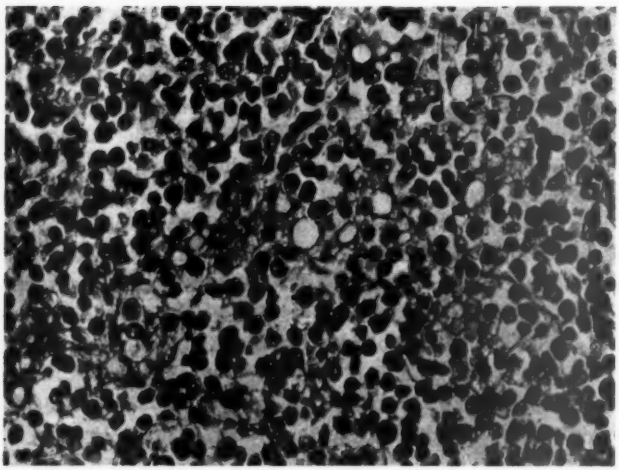


Abb. 1. Schnitt von der Leber. Enorme Infiltration von myeloischen Elementen, wodurch die normale Leberstruktur ganz verloren gegangen ist. Die grösseren, helleren, stark vakuolisierten Elemente sind übrig gebliebene Leberzellen.

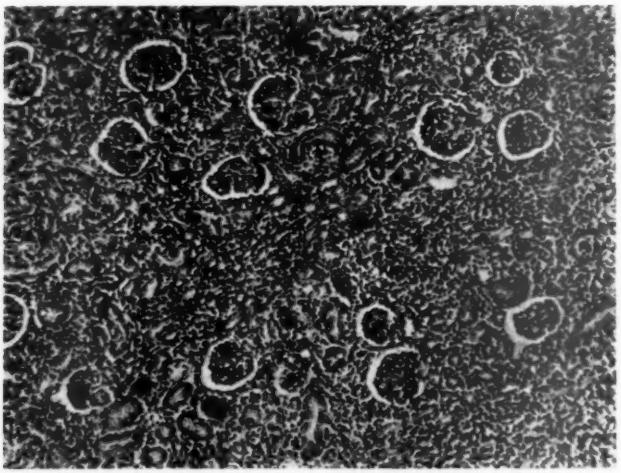


Abb. 2. Starke myeloische Infiltration in der Nierenrinde.

sein kann, kann man offenbar auch bejahen. So gibt KOCH 1922 den Sektionsbefund eines ausgetragenen Neugeborenen wieder, das, soweit man nach dem kurzgefassten Referat urteilen kann, wahrscheinlich an kongenitaler, myeloischer Leukämie gelitten hatte (angeborene Hautinfiltrate). MALMBERG (1925) bespricht im Anschluss an seinen zweiten Fall die Möglichkeit, dass die myeloische Leukämie kongenital war, eine Diagnose, die sehr wahrscheinlich ist. Im gleichen Jahr berichtet STRANSKY über einen Fall eines zwei Wochen zu früh geborenen Kindes (♀, Geburtsgewicht 2.900 g), das schon bei der Geburt leukämische Hautinfiltrate aufwies und später im Alter von 3 Wochen starb. Noch ein sicherer Fall von kongenitaler, myeloischer Leukämie wird 1931 von BÜNGELER mitgeteilt. Dieses Kind (♂) wurde im 7. Schwangerschaftsmonat tot geboren. Die Mutter war klinisch vollkommen gesund und hatte neg. Wa. R.

Eigentümlicherweise sind alle bisher beschriebenen Fälle von kongenitaler Leukämie myeloischer Natur. In der mir zugänglichen Literatur habe ich nur einen Verfasser angetroffen, SMITH (1921), der der Ansicht ist, einen Fall von kongenitaler, lymphatischer Leukämie beobachtet zu haben, aber da bei diesem Fall keine Sektion vorgenommen worden war, und die Literatur mehrere Beispiele dafür aufweist, dass die klinische Diagnose auf lymphatische Leukämie bei der Sektion in myeloische berichtigt werden musste (z. B. bei dem Fall von OPITZ und KORNMANN, der in meiner Arbeit zitiert ist), ist es schwierig, zu der Mitteilung von SMITH Stellung zu nehmen.

Zu den oben zitierten 4 Fällen kann der Verfasser hier eine eigene Beobachtung von kongenitaler myeloischer Leukämie hinzufügen.

Der Fall. Der 37jährige Vater der Patientin war ein Pflegekind, sodass über seine Familie nichts näheres bekannt ist. Die 34jährige Mutter gehört einer neunköpfigen Geschwisterschar an, die alle am Leben und gesund sind. Sie hatte bereits 2 Kinder, einen 7jährigen Knaben und ein 5jähriges Mädchen, beide gesund. Während der beiden früheren Schwangerschaften hatte sie sich vollkommen frei von Beschwerden gefühlt und war voll arbeitsfähig; aber während der letzten Schwangerschaft war sie ungewöhnlich müde gewesen und hatte unter

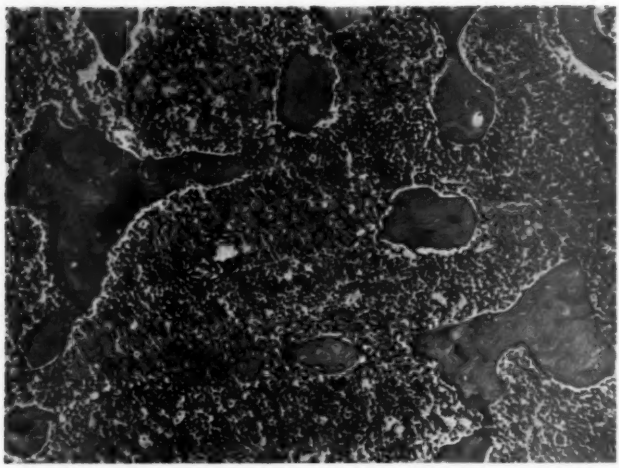


Abb. 3. Schnitt vom Wirbelmark, das eine zusammenhängende Zellenmasse gleicher Natur wie in den übrigen Organen zeigt.

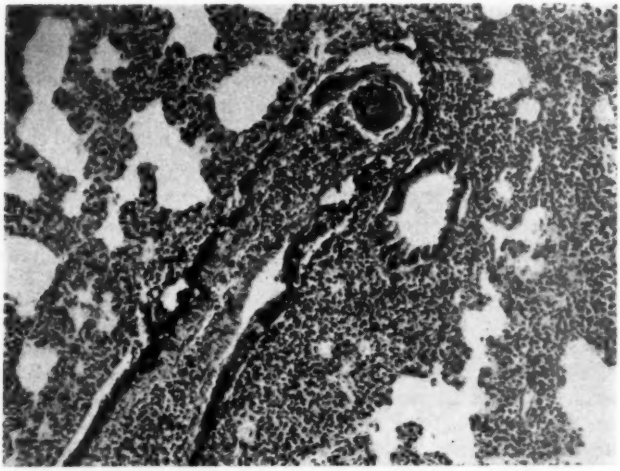


Abb. 4. Schnitt von der Lunge; zeigt starke, myeloische Infiltration des Stroma und Mengen gleichartiger Zellen in dem längsgeschnittenen Gefäss.

Pruritus gelitten, und während der letzten Schwangerschaftsmonate hatte sie leicht gefroren. Etwa 14 Tage vor der erwarteten Geburt geht plötzlich blutiges Fruchtwasser ab. Es hatte eine grosse Pfütze mit dünnem Blut auf dem Boden gebildet. Auch bei der Einlieferung ins Entbindungsheim wurde vermerkt, dass blutiges Fruchtwasser hervorsickerte, aber die Wehen setzten nicht ein. Erst nach Verabreichung von wehenstimulierenden Mitteln wurde das Kind 14 Stunden später spontan in Vorderhauptslage geboren.

Die Plazenta wurde nur flüchtig untersucht und zeigte nichts Bemerkenswertes, ausser dass der Nabelstrangansatz nahe am Plazentarande lag. — Nachblutung 150 g.

Das Kind, ♀, geb. 28.1.42, Gewicht 3,360 g, Länge 49,5 cm, Kopfumfang 32 cm. Schon von Anfang an beobachtete man blaue Flecken in Leisten und Axillen sowie an einigen anderen Stellen. Das Kind bekam während der ersten Tage K-Vitamin und teelöffelweise Kuhmilch und am 2.2. notierte man: Blutungen im Rückgang.

Schon während der ersten Lebenstage des Kindes beobachtete die Mutter, dass seine Augen auffallend hervorstehend waren und befragte die Krankenschwester dieserhalb. Im Entbindungsheim hatte sie ihr Kind nie nackt gesehen, aber als sie am 8. Tage nach der Geburt nach Hause kam, stellte sie fest, dass der Leib des Kindes ungewöhnlich gross und gewölbt war. Infolge dieser Gewölbtheit des Leibes gelang es ihr nicht, die Nabelbinde zum Halten zu bringen. Es trat auch frühzeitig eine Venenzeichnung auf dem Leib hervor. Die Augenprotrusion wurde allmählich stärker und das Kind war auffallend abgestumpft, nahm aber bis ein paar Tage vor seinem Tode ausreichend Nahrung aus der Brust zu sich. Am 16.2. (19. Lebenstag) begann aus dem einen Auge und der Nase erst klares und dann blutgemischtes Sekret zu rinnen. Am folgenden Tage schwollen die Augendeckel an und das Kind war so mitgenommen, dass es nicht mehr die Brust zu nehmen vermochte. Der herbeigerufene Arzt überwies das Kind in das Sachs'sche Kinderkrankenhaus.

Status am 17.2.42 (20. Lebenstag): Das Kind wird mit terminaler Atmung eingeliefert und stirbt nach einigen Minuten. Die allgemeine Hautfarbe ist bleich. Fontanellen stark ausbuchtend, Augendeckel geschwollen und Augäpfel grotesk hervorstehend. In den Conjunctivae werden Blutungen festgestellt und aus dem Anus sickert Blut (eine Blutung aus dem Darm war früher nicht festgestellt worden). Die oberflächlichen Lymphdrüsen weisen eine allgemeine mässige Vergrösserung auf. Der Leib ist stark aufgetrieben und weist Venenzeichnung auf. Leber und Milz werden enorm vergrössert und fest palpiert.

Diagnose: Leukämie mit sek. hämorrhag. Diathese.

Sektion: (Professor F. HENSCHEN). *Cranium:* ausgebreitete punkt-

bis fleckenförmige Blutungen in der Diploe cranii. *Hirnhäute:* etwas Blut in den weichen Häuten auf der rechten Seite und an der Basis. *Gehirn:* zentral nach vorne in der rechten Hemisphäre grosse, frische Blutung. *Mittelohren:* glasiger, klarer Inhalt. *Herzbeutel:* enthält ein paar cm^3 Blut. *Herz:* kontrahiert. Rechte Kammerwand 4—5 mm dick, stark hämorrhagisch infarziert. *Blutgefässe:* Nabelarterien und Venen ungewöhnlich dickwandig, nicht ganz obliteriert. *Lungensäcke:* weisen punktförmige Blutungen auf. *Lungen:* blass. *Luftröhre, Speiseröhre, Halsorgane:* o. B. *Thymus:* etwas reduziert. *Bauchhöhle:* Blutungen an der Unterseite des Diaphragmas. *Milz:* gross und fest. Rot mit einem leichten Anflug von grau. Gew. 40 g. *Nieren:* septisch, keine Blutungen. Nebennieren: o. B. *Leber:* ziegelrot, sehr gross und fest, erreicht die Spina iliac. ant. sup. Gew. 365 g. *Pankreas:* o. B. *Lymphdrüsen:* o. B.

Mikroskopische Untersuchung: Die *Leber* zeigt eine ausserordentlich reichliche, dichte, gleichmässige Infiltration, sodass das Leberparenchym fast vollständig verdeckt oder zerstört ist. Die infiltrierenden Zellen sind vermutlich Hämocytoblasten oder Promyelocyten, auch einzelne Myelocyten. *Oxydasenreaktion:* nur eine kleine Anzahl Zellen klar positiv, dagegen zahlreiche Zellen, besonders in den peripheren Teilen der Acini, mehr diffus blaugefärbt ohne deutliche Granula. — Stellenweise thrombotisierte Gallenwege. *Lungen:* zeigen gleichartige Infiltration (bezüglich der relativen Seltenheit leukämischer Infiltrate in den Lungen siehe bei HEDVIG ADLERCREUTZ und ASTA BERGENDAL). *Milz:* ebenso. Die Oxydasenreaktion zeigt ziemlich spärliches, diffuses Vorkommen positiver Elemente. Die *Nieren* zeigen sehr hochgradige, gleichartige Infiltration. *Nabelgefässe:* teilweise obliteriert, teilweise offen mit nicht organisierter Thrombenmasse. Gefässwände infiltriert, offenbar nicht entzündlich. Starke perivaskuläre Infiltration, die sich überall in dem lockeren Gewebe fortsetzt. Das *Blut* zeigt in unerhörten Massen die gleichen Elemente wie in den Organen, fast ebenso zahlreich wie die roten Blutkörperchen. *Wirbelmark:* zusammenhängende Zellenmasse gleicher Natur wie in den übrigen Organen.

Untersuchung der Mutter der Patientin: Sieht blass aus, aber weist bei einer allgemeinen klinischen Untersuchung ausser einem im Epigastrium palpablen Tumor, der in der Bauchwand lokalisiert erscheint, nichts Bemerkenswertes auf. Blut 4.4. 42 (kein Nüchternwert) Hgb. 93 %, rote Bl. 5,10 Mill., weisse Bl. 5.600, Diff.: Stabk. 4 %, Segmentk. 29 %, Eosinoph. 0,5 %, Lymphoz. 58 %, Monoc. 8,5 %. *Sternalpunktion* (N. G. NORDENSON) ergibt ein zellenreiches Präparat mit ungewöhnlich reichlichem Vorkommen von Megakariocyten. Diagnose: nichts Spezifisches. — Die *Leber* ist einen Finger breit unterhalb des Arkus palpabel, fühlt sich aber weich an (Enteroptose nach dem Partus?).

Sie wurde am 6.4. zwecks näherer Untersuchung ins Maria-Krankenhaus eingewiesen und dort vom Internisten, Chirurgen und Röntgenologen gründlich untersucht. Der oben genannte Tumor in der Bauchwand wurde als ein Bruch aufgefasst, der möglicherweise Oment enthielt und ausser einer gewissen Enteroptose wurde nichts Bemerkenswertes beobachtet. *Rtg.* zeigte normale Leber-, Milz- und Nierenschatten, sowie normalen Ventrikel und normales Colon. *Laborationen:* Magensaft o. B. (Histaminprobe). Die Senkungsreaktion variierte zwischen 5—8 mm per Stunde und zeigte bei mikroskopischer Untersuchung nichts Bemerkenswertes. *Blut:* (Nüchternwert) Hgb. 70 %, rote Bl. 4,13 Mill., weisse Bl. 3000, Differentialrechnung o. B., Wa. R. neg., *Sternalpunktion* o. B., Meulengracht 1: 5. *Ekg.* o. B.

Die Mutter ist bei poliklinischer Kontrolle im Dezember 1942 weiterhin gesund.

Diskussion.

Eine gesunde, 37jährige Frau, bereits Mutter zweier gesunder Kinder von 7 und 5 Jahren, bringt ein ausgetragenes Mädchen im Gewicht von 3.360 g zur Welt. Ausser zeitigem Abgang von reichlich mit Blut gemischtem Fruchtwasser (mehr als normale Beimischung?) und Wehenschwäche nichts Bemerkenswertes im Verlauf. Makroskopische Untersuchung der Plazenta o. B. Schon von der ersten Stunde an werden Augenprotrusion und subkutane Blutungen bei dem Kinde beobachtet, die später nach oder infolge der K-Vitaminbehandlung nicht fortzuschreiten scheinen. Als die Mutter 8 Tage nach dem Partus entlassen wird und zum ersten Male ihr Kind nackt sieht, ist sie erstaunt über seinen starken Leib, welcher so gespannt und rundgewölbt war, dass es ihr nicht gelang die Nabelbinde an ihrem Platz zum Halten zu bringen. Die Augenprotrusion des Kindes wird immer stärker und am 19. Lebenstage tritt eine akute Verschlechterung ein. Das Kind wird mit terminaler Atmung ins Krankenhaus eingeliefert und ist einige Minuten später tot. Fontanellen stark ausbuchtend, Augäpfel grotesk hervorstehend, Leib stark mit ausserordentlicher Leber- und Milzvergrösserung, oberflächliche Lymphdrüsen leicht vergrössert. In den Conjunctivae werden Blutungen beobachtet und aus dem Anus sickert Blut (früher kein Blutabgang aus dem Darm).

Die *Sektion* zeigt eine frische Gehirnblutung und eine ausgesprochene Leber- und Milzvergrösserung (365 g! bzw. 40 g). Mikroskopisch zeigen sich die Mehrzahl der inneren Organe sowie das Wirbelmark von einem sehr unreifen myeloischen Gewebe durchsetzt. Am stärksten sind diese Veränderungen in der Leber ausgeprägt, wo die normale Struktur ganz verloren gegangen ist; aber auch Milz, Lungen, Nieren, Nabelgefässe und perivaskuläres Bindegewebe sowie Wirbelmark zeigen hochgradige, gleichartige Infiltration und in dem peripheren Blute findet man gleichartige Zellen, ungefähr in der gleichen Anzahl wie rote Blutkörperchen.

Eine gründliche Untersuchung der *Mutter* unter Ausnutzung der Ressourcen eines Krankenhauses zeigt (inklusive Sternalpunktion) nichts Bemerkenswertes. Wa. R. im Blut neg.

Die Diagnose auf myeloische Leukämie steht nach der histologisch erwiesenen, starken Infiltration von myeloischen Elementen in die Mehrzahl der inneren Organe, die Gefässwände, das perivaskuläre Bindegewebe, das Knochenmark und das periphere Blut ausser allem Zweifel. Dass die Oxydasenreaktion nur in einer kleineren Anzahl Zellen klar positiv ausfällt, in anderen eine mehr diffuse Blaufärbung ergibt und in wieder anderen negativ ausfällt, ist nicht so erstaunlich. Dass bei myeloischer Leukämie Zellelemente oxydasennegativ sein können, ist früher unter anderen von JAGIC aufgezeigt worden, der von »Oxydasenschwund» spricht. Besonders bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist der oben genannte Fall von MALMBERG bei einem Säugling, wo das Kind bei der ersten Untersuchung im Alter von 5 Monaten 356.000 weisse Bl. per mm^3 mit starkem Einschlag von unreifen myeloischen Zellen und negativer Oxydasenreaktion aufweist, während später, nachdem der Zustand des Kindes durch Röntgenbehandlung verbessert und die Zellenanzahl auf 57.000 gesunken ist, die Oxydasenfärbung mit der gleichen Lösung positiv ausfällt. Bei Säuglingen ist ja die Neigung zu Reaktionen in embryonaler Richtung mehr ausgesprochen als bei Erwachsenen, und die unvollständige Oxydasenreaktion bei u. a. meinem Fall kann wahrscheinlich ganz einfach dadurch erklärt werden, dass die Zellelemente zum grossen Teil so un-

reif sind, dass sie noch keine oxydasenpositiven Granula enthalten haben. Dass negative Oxydasenreaktion »Zeichen einer besonderen Unreife der Myeloblasten» sein kann, wird von mehreren Verfassern hervorgehoben (NAEGELI, PAPPENHEIM, HIRSCHFELD, HERXHEIMER u. a., zit. nach KORNMANN).

Ätiologie. Ich habe nicht die Absicht, an der im allgemeinen auf allzu theoretischer Grundlage basierten Diskussion über die Genese der Leukämien teilzunehmen. Mit meiner Publikation wollte ich nur unterstreichen, dass man auch im zartesten Alter mit myeloischen Leukämien rechnen muss, und darauf hinweisen, dass man, wenn die Genese der Leukämien diskutiert wird, berücksichtigen muss, dass eine bei gründlicher klinischer Untersuchung gesunde Frau ein kongenital-myeloisches Kind gebären kann.

Zusammenfassung.

Sektion eines 19 Tage alten Mädchens, welche ein ausgesprochenes Bild von myeloischer Leukämie aufweist, bei der die sämtlichen untersuchten Organe von zum grössten Teil unreifen, myeloischen Zellelementen infiltriert sind. Schon bei der Geburt wies das Kind Hautblutungen, Augenprotrusion und stark aufgetriebenen Leib auf. Mutter nach gründlicher klinischer Untersuchung (auch Sternalpunktion) gesund.

Von den 4 früher bekannten Fällen der Literatur sind 2 Knaben (MALMBERG, BÜNGELER) und eines ein Mädchen (STRANSKY), während in einem Fall das Geschlecht nicht angegeben ist (KOCH). Mütter bei sämtlichen Fällen gesund.

Schrifttum.

Adlercreutz, Hedvig und Bergendal, Asta: Nord. medicin 16, 2971, 1942. — Brandberg, O.: Studien über das klinische Bild der Leukosen und der sog. leukämoiden Reaktionen im Kindesalter. Acta paed. 30, Suppl. 1, 1943. — Büngeler, W.: Frankf. Zschr. Path. 41, 257, 1931. — Jelke, H.: Acta paed. 27, 87, 1939. — Koch: 1. Tagung der südwestdeutschen Pathologen in Mannheim, 21. bis 22. Mai 1922. Ref. (Eigenbericht) Zbl. Path. 33, Nr. 1, 7; 1922. — Kornmann, Verena: Zschr. Khk. 56, 440, 1934. — Malmberg, N.: Acta paed. 4, 410, 1925. — Opitz, J.: Med. Klin. 20, 891, 1924. — Ramsay, C. W.: Arch. Dis. Childhood 2, 119, 1927. — Salomonsen, L.: Acta paed. 9, 497, 1930. — Smith, L. W.: Am. J. Dis. Child. 21, 163, 1921. — Solmitz, W.: Zschr. Khk. 38, 146, 1924. — Stransky, E.: Monatschr. Khk. 29, 654, 1925 und S. 19 in der Klinischen Hämatologie des Kindesalters von H. Baar und E. Stransky, Leipzig und Wien 1928 (Verlag von Franz Deuticke). — Willi, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Berlin 1936 (Verlag von S. Karger). — Naegeli, Finkelstein, Pfaundler, Feer zit. nach den Arbeiten von Opitz und Malmberg.

EDIC

EDICAL LIBRARY

JUN 5 19

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES

IN DANIA: C. E. BLOCH, KOBENHAVN, S. MONRAD, KOBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXXI. Fasc. 4

30: VI. 1944

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag
UPPSALA 1944

AUS DEM KINDERKRANKENHAUS SAMARITEN, STOCKHOLM.
VORSTAND: DOZENT NILS MALMBERG.

B-Vitaminbehandlung bei Akrodynie.

Von

HUGO JELKE und I. G. PORJÉ.

Über die B-Vitaminbehandlung bei Akrodynie liegen etliche Mitteilungen der letzten Jahre aus Amerika und Australien vor, aus welchen sich im allgemeinen ein günstiges Resultat herauslesen lässt. Von einer, freilich äusserlichen, Ähnlichkeit mit Pellagra ausgehend versuchten 1938 TISDALL, DRAKE und BROWN bei 6 Fällen von Akrodynie die Behandlung mit Nikotinsäure, allerdings ohne andere Wirkung, als dass die Hauterscheinungen etwas rascher als sonst einzutrocknen schienen und die Abschuppung beschleunigt wurde. Im nächsten Jahre berichteten indessen DURAND, SPICKARD und BURGESS über zwei Fälle, welche eine »dramatische» Besserung schon nach dreitägiger parenteraler B_1-Behandlung aufwiesen; die Kranken erlangten binnen 6 Wochen volle Gesundheit, obgleich die Injektionen eine Zeitlang von wirkungsloser peroraler Therapie ersetzt gewesen waren. Eine ähnliche Erfahrung haben WILLIAMS, SHAPIRO und BARTELOT (1940) bei einem Fall gemacht, der ohne Erfolg mit Vitamin B (»Bemax») und Leberextrakt per os behandelt worden war, bei dem aber B_1-Injektionen eine fast schlagartige Besserung bewirkten.[1] FORSYTH (1939) konstatierte bei seinen 4 Fällen eine gute Wirkung bei peroraler Verabreichung, bediente sich aber (im Gegensatz zu DURAND und Mitarb.) bei sämtlichen Fällen mit Ausnahme eines einzigen eines den ganzen B-Komplex ent-

[1] HAY beschrieb 1941 8 Fälle von Akrodynie, welche mit Vitamin B_1 intramuskulär behandelt worden waren. Die in Practitioner *146*, S. 264 erschienene Arbeit ist in den skandinavischen Ländern noch nicht zugänglich.

haltenden Präparats. Im Jahre 1941 veröffentlichte er weitere Erfahrungen mit einem Vitamin B und E enthaltenden Präparat aus Weizenkeimlingen.[1] Neuerdings berichtet Tesei von einem Fall von mutilierender Akrodynie, wo Vitamin B_2 parenteral gegeben weitgehende Besserung herbeigeführt haben soll. Von nordischer Seite liegen Berichte von Sundal (1938) und Brandt (1940) über Genesung binnen 2 Monaten bezw. 6 Wochen bei ein paar Fällen von Akrodynie vor, welche mit B-vitaminhaltigen Präparaten (Beviton bzw. ABCDin-Malz) behandelt worden waren.

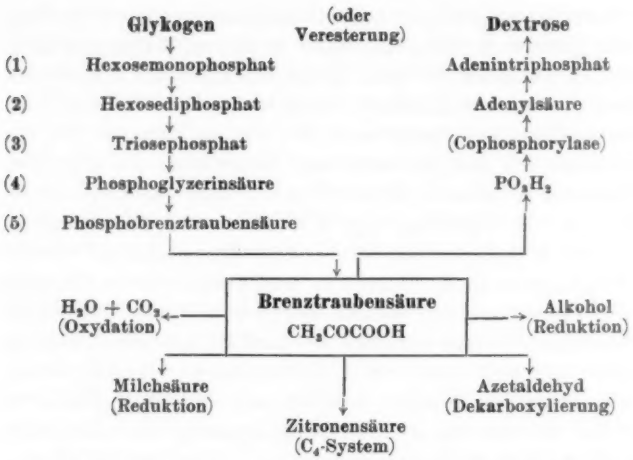
Gehört also jetzt seit 3—4 Jahren zu den bei Akrodynie zur Verfügung stehenden Heilmitteln auch Vitamin B, so ist doch diese Behandlungsmethode kaum anders als empirisch begründet gewesen (ex juvantibus), da irgendwelche objektiven Beweise dafür, dass wirklich eine — primäre oder sekundäre — Hypothiaminose besteht, bisher nicht erbracht worden sind. Die Beurteilung eines Behandlungsresultats ist ja eine der schwierigeren Aufgaben im Bereich der Heilkunde, sie wird leicht subjektiv gefärbt, und ganz besonders trifft dies bei einer Erkrankung wie Akrodynie zu, wo Spontanheilung fast die Regel ist. (Die Letalität beträgt 5—10 %.) Wenn man eine solche auch allerehestens nach rund 10 Wochen erwarten kann — die durchschnittliche Krankheitsdauer wird auf 4—6 Monate, in schwereren Fällen sogar bis 12 Monate berechnet (Glanzmann) —, so ist jedenfalls offenbar, dass eine dazu geeignete Methode, den Effekt der Behandlung objektiv zu registrieren, von grossem Wert wäre.

Es ist z. Z. nicht möglich, einen B-Vitaminmangel im Organismus durch Blutanalysen direkt nachzuweisen. Man ist daher auf einen anderen, indirekten Weg angewiesen. Eine der wichtigsten Errungenschaften der biochemischen Forschung des letzten Jahrzehnts ist zweifellos die Entdeckung der Rolle des Vitamins B bei der Umsetzung der Kohlehydrate im Körper. Diese besteht bekanntlich aus einer Reihe von oft komplizierten Prozessen, die von einer grossen Anzahl Enzyme

[1] Forsyth, G., M. J. Australia 1941:1, S. 78, hierzulande noch nicht zugänglich.

unter Beteiligung gewisser sog. Coenzyme vermittelt werden; und ein ganz besonderes Interesse in diesem Zusammenhang kommt der Tatsache zu, dass die letzteren gewisse B-Faktoren als integrierende Bestandteile enthalten. Der Kohlehydrat-Zwischenstoffwechsel bietet m. a. W. schöne Beispiele für ein Zusammenwirken von Enzymen und Vitaminen. So enthalten die Coenzyme Cozymase (Codehydrase I) und Codehydrase II, welche u. a. die Spaltung von Milchsäure und Brenztraubensäure bzw. Hexosephosphorsäure und Zitronensäure vermitteln, Nikotinsäureamid (Warburg und Christian, v. Euler); und die Cokarboxylase, welche bei der weiteren Umsetzung der Brenztraubensäure beteiligt ist, enthält Aneurin (Thiamin, Löhmann und Schuster, zit. n. Kato und Li, Hammarsten). Die Cokarboxylase besteht nämlich aus dem B_1-Molekül + 2 Molekülen Phosphorsäure und kann demnach als phosphoryliertes Thiamin bezeichnet werden.

Man kann sich daher leicht vorstellen, dass der Organismus bei gesteigerter Kohlehydratzufuhr auch eine grössere Menge Vitamin B benötigt, um Stoffwechselstörungen zu vermeiden. Auf der anderen Seite wird man auch einsehen, dass bei B-Hypovitaminose eine Sperre im Kohlehydrat-Zwischenstoffwechsel zustande kommen können muss, mit einer Anhäufung von unter Umständen toxisch wirkenden Zwischenprodukten im Blut als Folge. Von derartigen Erzeugnissen des Zwischenstoffwechsels ist die Brenztraubensäure das am besten bekannte, und diese nimmt auch gewissermassen eine Schlüsselstellung im Stoffwechsel ein, von der aus der weitere Abbau verschiedene Wege einschlagen kann (s. schematische Darstellung S. 344). Die Brenztraubensäure lässt sich heutzutage dank einer von Lu angegebenen Methode (von Porjé modifiziert) mit einem verhältnismässig hohen Grad von Genauigkeit im Blut bestimmen. Dem Verfahren liegt der Umstand zugrunde, dass diese Säure wie die Hexosen mit Phenylhydrazin ein Hydrazon, also eine Farbverbindung, bildet, welches nach Extraktion mit Äthylazetat und Reextraktion mit Sodalösung kolorimetrisch bestimmt wird (andere evtl. mitbestimmte Ketosäuren können in der Hauptsache durch gewisse Massregeln eliminiert



Glykolytischer Zyklus im Blut, die Schlüsselstellung der Brenztraubensäure zeigend (mit Berücksichtigung mehrerer möglicher Reaktionen). (Nach KATO und LI.)

werden). In der Norm beträgt der Brenztraubensäuregehalt des Blutes $9 \pm 0{,}6$ γ/ml, mit den Grenzwerten 5 und 14 γ/ml, bei Kindern 4 und 11 γ/ml, wie von HAMMARSTEN, PORJÉ und anderen nachgewiesen ist. Bei einer Hemmung der zum weiteren Abbau der Brenztraubensäure führenden Prozesse kommt es selbstverständlich zu einer Anhäufung der Substanz im Blut, die eine Konzentration erreichen kann, welche die normale um ein Vielfaches übersteigt. Dass dies der Fall ist, wurde sowohl bei der Beriberi des Menschen wie bei experimenteller B-Avitaminose von Versuchstieren konstatiert; bei Alkoholiker-Beriberi hat z. B. PORJÉ Werte von bis 40 γ/ml gefunden. Hand in Hand mit der Heilwirkung einer entsprechenden B-Therapie geht in beiden Fällen ein Absinken des Brenztraubensäurespiegels auf normale Werte. Immerhin kann eine gesteigerte Glykolyse, gleichgültig, welche Ursache sie haben mag, z. B. bei intensiver Muskelarbeit, ein Steigen des Brenztraubensäuregehalts im Blut bewirken. Blutproben zur quantitativen Brenz-

traubensäurebestimmung sind daher bei völliger Ruhe und selbstverständlich auf nüchternen Magen zu entnehmen.

Auch unter diesen Kautelen ist eine Erhöhung des Brenztraubensäuregehalts nicht stets gleichbedeutend mit einem B-Mangel, da auch andere Faktoren für die weitere Umsetzung der Brenztraubensäure wichtig sind, in erster Linie die Funktion der normalerweise den Kohlehydratstoffwechsel regelnden Organe. Dass man bei solchen Krankheitszuständen, wie Diabetes und Hepatitis, einen erhöhten Brenztraubensäurespiegel findet, ist daher keineswegs verwunderlich; auch bei Kachexie und inkompensierten Herzfehlern ist eine Zunahme der Brenztraubensäure festgestellt worden (PORJÉ).

Kann man aber derartige schwerere Organveränderungen ausschliessen, so hat man bei einer unter besagten Kautelen konstatierten Vermehrung der Brenztraubensäure Grund zur Annahme einer Störung im Kohlehydrat-Zwischenstoffwechsel, von der eine günstige Reaktion auf B-Vitamintherapie zu erwarten ist; diese bedeutet ja eine Extrazufuhr der bei der normalen Glykolyse unentbehrlichen Coenzyme.

Da wir nach Massgabe dieser Indikation die B-Vitaminbehandlung bei zwei Fällen von Akrodynie mit gutem Erfolg und unter Kontrolle des Brenztraubensäuregehalts des Blutes anzuwenden in der Lage waren, besitzt ein Bericht über die Fälle vielleicht allgemeineres Interesse, um so mehr, als derartige Laboratoriumsuntersuchungen bisher bei dem fraglichen Krankheitszustand nicht ausgeführt zu sein scheinen.

Fall 1. G. T., Knabe, geb. 19.5.1935, im Kinderkrankenhaus Samariten 19.4.—31.5 1941 unter der Diagnose *Acrodynia* stationär behandelt. Vater kürzlich an Ca. ventriculi gestorben. Pat. ist das ältere von zwei Kindern. Der Bruder hatte Anfang März 1941 »Influenza», gleichzeitig mit dem Erkranken des Pat., wurde aber bereits nach knapp einer Woche gesund. Pat. ist in Steisslage geboren, Geburtsgewicht 3260 g. Er bekam 6 Monate lang ausschliesslich die Brust und entwickelte sich körperlich sowie geistig normal. Von Kinderkrankheiten hatte er nur Keuchhusten gehabt (1937). Pockenschutzimpfung 1938, mit gutem Resultat und ohne Komplikationen. In den Jahren 1936—39 einige Male leichte Racheninfektionen und 1939 doppelseitige Mittelohrentzündung.

Im Anschluss hieran Abrasio, dann war Pat. bis znm Beginn der jetzigen Erkrankung gesund.

Am 28.2. 1941 erkrankte Pat. unter »schrecklichem», hartem Husten und etwas Halsschmerzen. Am nächsten Tage Fieber (38,9°), welches 4 Tage anhielt, worauf die Temperatur in den folgenden Wochen subfebril war, mit einer neuen Steigerung (auf 39,3°) 16.—18.3. Im Zusammenhang mit diesem zweiten Temperaturanstieg klagte Pat. über Schmerzen im Munde, und der hinzugerufene Arzt fand eine ausgedehnte Stomatitis mit gelben Flecken und Blasen an der Mundschleimhaut sowie Rötung und Schwellung des Zahnfleisches. Etwa am 20.3. trat ein Ausschlag im Gesicht in Form von »roten Flammen» an den Wangen und dem Kinn auf, später auch an den Ohrmuscheln. Das Gesicht schwoll an, auch die Augenlider, so dass es Pat. schwer fiel, aufzublicken. Die Haut der befallenen Partien wurde trocken und schuppend. Sechs Tage später bemerkte man einen Ausschlag auch an den Händen, und zwar in Form einer trockenen Rötung über den Fingerknöcheln, und in den nächsten Tagen traten ähnliche Hautveränderungen an den Ellbogen und Knien auf. Pat. klagte über Hitzegefühl in den Handtellern und Fussohlen, schwitzte aber nicht besonders stark und hatte kein Jucken.

Hand in Hand mit diesen Symptomen entwickelte sich eine zunehmende Müdigkeit und allgemeine Muskelschwäche, wodurch die aktive Beweglichkeit mehr und mehr eingeschränkt wurde; schliesslich konnte sich der Knabe nicht einmal im Bett umdrehen. Der Appetit liess nach, Pat. erbrach ab und zu einmal und magerte recht erheblich ab. Keine Anhaltspunkte für Vitaminmangel. Stuhlgang im grossen ganzen normal.

Pat. wurde zunächst ohne irgendwelchen Erfolg mit C-Vitamintabletten behandelt. Anfang April fand ein zugezogener Arzt, dass das Bild am besten mit dem der Akrodynie übereinstimmte, und empfahl B-Vitamintherapie. Während der Zeit 3.—10.4. wurde daher täglich (mit Ausnahme von 2 Tagen) 1 ml B-vimin forte gegeben, worauf man zu Ribetin 2 ml pro die bis zum 17.4. überging. Ausserdem erhielt Pat. an 2 Zeitpunkten 2 ml Lactoflavin, und ferner wurde während der Tage 12.—16.4. Nikotinsäureamid zugeführt (auf Vorschlag von Dr. HOLMIN, welcher ebenfalls zu Rate gezogen worden war). Unter dieser Behandlung machte sich eine deutliche Besserung der Hautveränderungen im Gesicht bemerkbar, die Rötung ging zurück, die Schwellung verschwand nahezu und die Haut wurde geschmeidiger. Da desungeachtet die Muskelschwäche um sich griff, wurde Pat. in das hiesige Kinderkrankenhaus eingewiesen.

Aus dem Status vom 19.4. 1941: Allgemeinzustand beeinträch-

tigt. Pat. ist recht matt. Temp. 38°, Puls 136. Unterhautfettgewebe und Muskulatur etwas reduziert. Oberschenkelmuskulatur druckempfindlich. Die Haut der Stirn, der Wangen, des Kinns und der Ohrmuscheln ist hellrot und weist vor den Ohren etwas Abschuppung auf. Sie ist leicht geschwollen, und Pat. hat infolgedessen ein etwas gedunsenes Aussehen. An den Volarseiten der Hände eine schwach rosafarbene, fleckförmige Rötung, während die Haut über den Fingerknöcheln gerötet, trocken und aufgerauht ist, desgleichen in einer pfenniggrossen Partie ulnarwärts an den Handgelenken. Über den Ellbogen hellrote »Gänsehaut». Die erwähnten Hautveränderungen haben eine auffallend symmetrische Ausdehnung.

Gingiva stark gerötet und geschwollen. An der Innenseite der linken Wange eine Gruppe von 3 stecknadelkopfgrossen gelben Flecken mit rotem Hof.

Herz und Lungen bei Auskultation und Perkussion o. B., abgesehen von Tachykardie. Blutdruck: 105/70 (6.5.: 110/80). Bauch o. B. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, Milz nicht tastbar.

Nervensystem: Keine Nackenstarre. Kernig negativ. Pat. liegt mit den Armen in den Ellbogengelenken semiflektiert und den Beinen etwas angezogen. *Kann* die Extremitäten von der Unterlage abheben, allerdings mit ziemlich geringer Kraft, dagegen nicht den Kopf. Ist nicht imstande, sich im Bett aufzusetzen, ohne die Arme zu Hilfe zu nehmen, und auch da unter grossen Schwierigkeiten; kann nicht ohne Stütze sitzen; wenn er dann zurückgelegt wird, kann er den Kopf nicht fixieren, welcher nach hinten fällt. Tonus diffus herabgesetzt, desgleichen die grobe Kraft. Gewisse Kontrakturtendenz in den Ellbogengelenken, welche nicht völlig gestreckt werden können. Pat. ist bei passiven Bewegungen ziemlich stark empfindlich. Oberflächensensibilität intakt, ebenso Tiefensensibilität in Fingern und Zehen. Keine Ataxie. Pupillen o. B. Armreflexe lassen sich nicht sicher auslösen, Bauch-, Cremaster-, Patellar- und Achillessehnenreflexe o. B. Babinski negativ.

Urin o. B. Blut: Hb. 75 %, rote Blutkörperchen 3,82 Millionen, weisse 7500, davon neutrophile segmentkernige 65, stabkernige 12, Myeloblasten 1, Lymphozyten 20, Monozyten 2 %. SR 25 mm (sank dann schrittweise bis auf 5 mm bei der Entlassung). Intrakutane Tuberkulinprobe mit 1 mg negativ. *Ekg:* Rhythmus regelmässig, Frequenz 150, Überleitungszeit 0,13 Sekunden. QRS 0,05 Sekunden. Hohe T- und tiefe S-Zacken in Abl. II. *Röntgenuntersuchung* des Schädels ergibt keine Besonderheiten, die Sella turcica hat normale Form und Grösse. Blutzucker (Nüchternwert): 0,075 %. Glykosebelastungsprobe: Nüch-

ternwert 0,096 %, höchster Wert 0,106 % nach ½ Stunde. Brenztraubensäure im Blut: 2.5. 16—17 γ/ml, 23.5. 8,9 γ/ml. Bromzyan-Anilinreaktion (gegen Nikotinsäurestandard) auf Pyridinderivate im Urin: 30.4. < 0,1 mg, 14.5. < 0,1 mg, 21.5. 0,1 mg, immer pro die.

Verlauf: Pat. wurde zunächst mit Beverantabletten (4 × tägl. 1 Tabl.) und Nikotinsäureamid (1 Ampulle pro Tag) behandelt, ausserdem Bewegungstherapie gegen die Kontrakturen. Hierbei nahmen die Hautveränderungen im Gesicht und an den Händen ziemlich rasch ab, die Stomatitis heilte aus, die schwere Adynamie wurde dagegen nur wenig beeinflusst (er konnte später den Kopf in halbliegender Stellung von der Unterlage abheben, sonst aber nicht). Da sich überdies der Brenztraubensäuregehalt des Blutes als deutlich erhöht erwies (16—17 γ/ml), wurde aus diesem Grunde eine intensivere B-Vitamintherapie für angezeigt gehalten und vom 5.5. an die perorale Verabreichung durch parenterale in Form von B_1-Injektionen (B-vimin forte 1 ml täglich) ersetzt. Die Muskelkraft sowie die aktive Beweglichkeit besserte sich nun in erheblich rascherem Tempo, und schon nach 3 Tagen konnte Pat. selbst essen, was vorher unmöglich gewesen war. Er begann sich ziemlich normal im Bett zu bewegen, konnte sich auch aufsetzen, wobei allerdings etwas Nachhilfe mit den Armen noch immer nötig war. Nach 12 Tagen konnte er stehen und sogar ohne Stütze einige Schritte gehen. Der anfangs zögernde und unsichere Gang wurde rasch besser, so dass Pat. bereits 9 Tage, nachdem er erstmalig mit den Beinen aufzutreten imstande gewesen war, ohne Schwierigkeit die Treppe hinaufgehen konnte. Gleichzeitig sank der Brenztraubensäuregehalt des Blutes auf den Normalwert ab. Der Appetit und die ganze Stimmungslage des Pat. besserten sich, und nach sechswöchiger stationärer Behandlung konnte er das Krankenhaus praktisch wiederhergestellt verlassen. In den nächsten Monaten nach der Entlassung wurden Vitamin B_1 und Nikotinsäure per os zugeführt (3 × tägl. 1 Tabl. B-vimin, 2 × tgl. 1 Tabl. Nipellan), wobei die Brenztraubensäurewerte eine leichte vorübergehende Steigerung aufwiesen. Bei der letzten Untersuchung 7 Monate nach der Entlassung war der Brenztraubensäuregehalt normal (11,6 γ/ml) und die »Nikotinsäure«-Ausscheidung mit dem Urin deutlich erhöht (2 mg pro die).

Epikrise. Ein 5 Jahre 11 Monate alter, früher gesund gewesener Knabe erkrankte akut im Anschluss an eine Infektion der oberen Luftwege unter Anorexie, Stomatitis und Hauterscheinungen in Form einer trockenen Rötung an den Fingerknöcheln, Ellbogen und Knien, Hitzegefühl in den Hand-

tellern und Fussohlen, aber ohne auffallende Schweissabsonderung. Die Kräfte nahmen ab, und es entwickelte sich eine Adynamie, welche binnen kurzem so hochgradig wurde, dass Pat. sich nicht einmal im Bett umdrehen konnte. Es wurde eine parenterale B-Vitamintherapie eingeleitet, die den B-Komplex umfasste, worauf sich die Haut- und Schleimhauterscheinungen merklich besserten, während die Adynamie eher Fortschritte machte, weshalb Pat. in das Krankenhaus eingewiesen wurde.

Er wies dabei vor allem folgende objektive Symptome auf: allgemeine Mattigkeit und Niedergeschlagenheit, subfebrile Temperatur, Tachykardie, Stomatitis und leichte Hautveränderungen in Gestalt einer hellen Rötung und geringen Schwellung des Gesichts, rosafarbener Flecken an den Handtellern sowie einer trockenen Rötung an den Ellbogen und Fingerknöcheln. Seitens innerer Organe liess sich nichts Abnormes nachweisen, und der Blutdruck war kaum erhöht. Beherrscht wurde das Bild von der ausgesprochenen Muskelschwäche, welche es Pat. nicht einmal gestattete, sich im Bett hin und her zu wenden oder den Kopf von der Unterlage abzuheben.

Unter Behandlung mit B-Vitaminpräparaten per os und Nikotinsäureamid parenteral klangen die Haut- und Schleimhautveränderungen vollständig ab, während sich die Adynamie dagegen als resistent erwies. Da der Brenztraubensäuregehalt des Blutes nach zweiwöchiger Behandlung entschieden erhöht war (17 γ/ml), wurde die B-Therapie durch parenterale Zufuhr von Vitamin B_1 intensiver gestaltet, mit augenfälligem Effekt: zugleich mit dem Absinken des Brenztraubensäuregehalts zur Norm kehrte die Muskelkraft verhältnismässig rasch zurück, und der ganze Allgemeinzustand hob sich, so dass Pat. nach sechswöchiger stationärer Behandlung das Krankenhaus praktisch wiederhergestellt verlassen konnte.

Fall 2. S. L., Knabe, geb. 11.12. 1932, im Norrtull-Krankenhaus 15.10. — 7.12. 1940 und 16.12. 1940 — 5.2. 1941 unter der Diagnose *Acrodynia* (+ Morbilli) stationär behandelt.[1] Pat. ist

[1] Dem Vorstand der dortigen Klinik, Herrn p. t. Professor HENNING MAGNUSSON, welcher den Fall gütigst zur Verfügung gestellt hat, sei herzlich gedankt.

das zweite von drei Kindern. Eltern und Geschwister gesund. Pat. war früher gesund gewesen, hatte sich geistig und körperlich normal entwickelt und besuchte seit Herbst 1939 die Schule, wo er gute Fortschritte machte. Kurz vor Weihnachten 1939 bekam er einen impetigoähnlichen Ausschlag rings um den Mund, welcher unter Salbenbehandlung abheilte. Im Februar 1940 trat ein kleinpapulöses rötliches Exanthem an den seitlichen Partien des Halses sowie an den Handgelenken auf, dem später Abschuppung folgte. Fieber hat Pat. nicht gehabt, auch keine anderen Krankheitserscheinungen, er wurde aber sicherheitshalber wegen Scharlachverdachts vom Schulunterricht ausgeschlossen. Ende März 1940 begannen die Handteller sich zu röten, anzuschwellen und zu schmerzen, darauf wurden die Finger geschwollen; gleichzeitig setzte Abschuppung an den Handtellern ein, und am ganzen Körper — nicht im Gesicht — erschien ein makulopapulöser Ausschlag. Pat. hatte kein Fieber, wurde aber jedenfalls sehr müde und matt und wollte am liebsten liegen. Sein ganzes Wesen veränderte sich, er wurde nervös und reizbar, egoistisch, geriet leicht aus dem Gleichgewicht und wurde zornig und aufbrausend. Nachdem er einen Monat in einem Kleinstadtkrankenhaus zugebracht hatte, wurde er am 15.5. 1940 in ein Stadtkrankenhaus aufgenommen, wo er bis zum 15.10. unter der Diagnose: »Psychopathia + Ekzema» behandelt wurde. Da sich die Symptome als völlig resistent gegen die vorgenommene Therapie erwiesen, wurde Pat. zur weiteren stationären Behandlung in die Kinderklinik verlegt.

Aus dem Status vom 15.10. 1940: Allgemeinzustand nicht sicher beeinträchtigt. Gesichtszüge plump. Hände erheblich geschwollen, mit stark geröteter und groblamellär-schuppender Haut. Die rote bis rosarote Farbe verliert sich ganz allmählich in Richtung nach oben an den Handgelenken und unteren Teilen der Unterarme. Die Hände fühlen sich sehr warm an. Auch an den Füssen ähnliche Veränderungen, die Schwellung ist aber hier nicht so ausgesprochen und die Farbe mehr hellrot. Am Rumpf, namentlich am Rücken, ein aus stecknadelkopf- bis reiskorngrossen blassroten Effloreszenzen bestehendes makulopapulöses Exanthem. Das Zahnfleisch ist, speziell am Unterkiefer, gerötet und hypertrophisch mit kleinen Ulzerationen und schmierigen Belägen. Mehrere Zähne fehlen.

Puls: 100—140. Blutdruck: 145/95 (später 120—130/80). Innere Organe sonst o. B., — abgesehen von Rektumprolaps. Oberflächensensibilität normal. Reflexe o. B., Babinski negativ.

Urin o. B. Blut: Hb. 102 %, rote Blutkörperchen 5,5 Millionen, weisse 10 400, davon neutrophile segmentkernige 36, stabkernige

3, Lymphozyten 58, Monozyten 3 %. *SR* 6—16 (29.10. 7—23). Ekg. o. B. Intrakutane Tuberkulinprobe mit 1 mg negativ. Glykosebelastungsprobe (5.11.): Blutzucker vorher 0,110, erreichte seinen Höhepunkt, 0,218, nach $^1/_2$ Stunde und war nach 1 Stunde auf 0,074 % abgesunken. Brenztraubensäure im Blut: 19.11. 18 γ/ml, 4.12. 10 γ/ml.

Verlauf. Pat. war im grossen ganzen afebril bis auf einen Fiebergipfel (40°) am 15.11. (s. unten!). Die Akrodyniesymptome verschlimmerten sich zunächst beträchtlich. Tiefe, blutende Rhagaden entstanden an den geschwollenen Fingern; am linken Mittelfinger entwickelte sich ein pfenniggrosses trophisches Geschwür mit schmierigem Grunde. Das Jucken war unerträglich, und Pat. rieb sich in einem fort die Hände, selbst während des Schlafes, der sehr unruhig war. Meist hielt er die Hände zwischen den Knien, um sie zu drücken oder zu scheuern. Das psychische Gleichgewicht wurde mehr und mehr gestört, er war zeitweise tief deprimiert, fast psychotisch. Örtliche Behandlung mit essigsaurer Tonerde, Zink-Kühlsalbe, Mikuliczscher Salbe, Vitamin- und Anaesthesinsalbe wurde nacheinander und ohne die geringste Wirkung versucht; das einzige Mittel, welches ein wenig Linderung zu bringen vermochte, aber auch nur für eine kleine Weile, war Boecksches Liniment. Pat. wurde sonst mit Atropin in steigenden Dosen, bis 3×tgl. 0,001 g, sowie mit Bellergal behandelt: alles ohne jede Spur von Erfolg. Manchmal musste zu Chloral oder sogar zu Morphin gegriffen werden, um dem Kranken wenigstens für kurze Zeit Ruhe zu verschaffen.

Am 15.11. bekam Pat. einen Fieberanstieg auf 40°. Der Allgemeinzustand wurde schlechter, und es machte sich eine deutliche Lippenzyanose bemerkbar. Die Hände waren mit scheusslichen Rhagaden übersät, und in den Achselhöhlen waren bohnen- bis walnussgrosse, druckempfindliche Lymphdrüsen palpabel. Es wurde 4×tgl. 0,5 Sulfatiazol gegeben — nur an *einem* Tage — und ausserdem jetzt eine *B_1-Vitaminbehandlung* eingeleitet: Neuritol (Pharmacia, à 3330 I. E. pro ml) täglich 5 ml intravenös während der Zeit 15.—20.11. sowie 25.11.—3.12., insgesamt 76 ml. Schon nach der ersten Injektion hatte Pat. eine ruhige Nacht mit gutem Schlaf — zum ersten Mal seit der Aufnahme, und in einem Krankenblattvermerk vom folgenden Tage ist von einer »zauberhaften Veränderung» des Zustandes die Rede. Die Temperatur war zur Norm abgesunken (was dem Umstand zugeschrieben wird, dass Pat. der »phantastischen Arbeit» enthoben worden war, welche die ständige motorische Unruhe mit sich gebracht hatte), das Jucken hatte nachgelassen, und die Geschwüre an den Händen begannen gut zu granulieren! Die Besserung hielt an, der Schlaf blieb gut, Pat. wurde ruhiger, heiterer und schien nicht länger

an Schmerzen in den Händen zu leiden, wenn er auch mitunter Lust bekam, dieselben zu reiben oder unter die Wasserleitung zu halten.

Vom 1.12. an Temperatursteigerung, und am 7.12. wurde Pat. wegen *Morbilli* in das Epidemiekrankenhaus verlegt. Die Masern verliefen komplikationslos, Pat. war schon nach 2 Tagen fieberfrei und wurde am 16.12. in das Norrtull-Krankenhaus zurückverlegt. Bei der Ankunft wurde eine weitere Besserung der Akrodyniesymptome konstatiert. Die dicken, etwas geschwollenen Finger waren nur leicht gerötet, mit dicker, ein wenig lederartiger Oberhaut, und die Rhagaden und trophischen Geschwüre waren praktisch verheilt. An den Füssen war die Rötung ganz verschwunden. Der Blutdruck war auf 110/70 gefallen und sank später noch weiter auf 105/65, der Puls auf 80—100. Die Behandlung mit Vitamin B_1 wurde fortgesetzt: jeden zweiten Tag Thiamin 5 ml intravenös, insgesamt 7 Injektionen. Am 16.1. wurde eine erneute Glykosebelastungsprobe vorgenommen: Blutzucker vorher 0,083, nach 15 Minuten 0,157, nach $^1/_2$ Stunde 0,125, nach 1 Stunde 0,072 %.

Die Heilung der Hauterscheinungen machte nun weitere Fortschritte, bis zur Restitutio ad integrum, so dass schliesslich nur einige rötliche bis lilafarbene Narben zurückblieben, zwischen denen die Haut völlig normal war. Gleichzeitig fand eine bemerkenswerte Veränderung des ganzen Auftretens des Pat. statt, er wurde ruhig, geordnet und gewann sein geistiges Gleichgewicht ganz wieder. Nach einem Krankenhausaufenthalt von 15 Wochen wurde er geheilt entlassen.

Epikrise. Bei einem siebenjährigen Knaben trat ohne Fieber oder sonstige Symptome ein atypischer kleinfleckiger Ausschlag am Hals und den Unterarmen auf. Einen Monat danach begannen die Hände und Finger sich zu röten und anzuschwellen, dabei abwechselnd Schmerzen und Jucken, und ausserdem entwickelte sich ein generalisiertes makulopapulöses Exanthem. Gleichzeitig damit, dass Schmerzen und Jucken in den Händen zunahmen und immer quälender wurden, verschlechterten sich Schlaf und geistiges Gleichgewicht des Kranken, der immer hinfälliger wurde. Während eines halbjährigen Krankenhausaufenthalts verschlimmerten sich eher die Symptome, weshalb Pat. in die Kinderklinik eingewiesen wurde. Hände und Füsse waren da hochgradig geschwollen und gerötet, mit groblamellärer Abschuppung, und am Rumpf

sah man ein makulopapulöses blassrotes Exanthem. Ferner lagen eine Gingivitis, eine erhebliche arterielle Hypertonie und Tachykardie vor. Der Blutzucker zeigte eine mässige Erhöhung mit einer relativ hohen Belastungskurve, und der Brenztraubensäuregehalt des Blutes war vermehrt (18 γ/ml).

Unter Behandlung mit allerlei Salben verschlimmerten sich die Hautveränderungen an den Händen nur, und es entstanden tiefe, »scheussliche» Risse sowie trophische Geschwüre. Jucken und Schmerzen wurden unerträglich, eine hochgradige motorische Unruhe entwickelte sich, und der Schlaf wurde sehr gestört. Atropin, Phenemal und Bellergal wurden ohne den geringsten Effekt gegeben. Man war gezwungen, zu Chloral und selbst Morphin zu greifen, um dem Kranken zeitweise Ruhe zu verschaffen. Die Psyche wurde immer mehr in Mitleidenschaft gezogen, Pat. wurde deprimiert und unsauber. Als nach einmonatigem Krankenhausaufenthalt noch hohes Fieber hinzukam, sah der Zustand geradezu bedrohlich aus. An demselben Tage wurde die Behandlung mit Vitamin B_1 eingeleitet. Schon in der ersten Nacht schlief Pat. ruhig, und am nächsten Tage wurde im Krankenblatt eine »zauberhafte» Besserung vermerkt. Jucken und Schmerzen hatten erheblich abgenommen, und Pat. war viel ruhiger. Die Besserung machte dann stetige Fortschritte, die Geschwüre an den Händen granulierten gut und heilten ab, und gleichzeitig sank der Brenztraubensäuregehalt des Blutes zur Norm ab (10 γ/ml). Pat. bekam nun Masern, welche unkompliziert und ohne die Heilung zu stören (eher das Gegenteil) verliefen. Blutdruck und Pulsfrequenz sanken und hatten 6 Wochen nach der Einleitung der B_1-Behandlung normale Werte erreicht, die Hyperglykämie verschwand, und die Belastungskurve wurde normal. Nach einer Behandlungszeit von 15 Wochen verliess Pat. geheilt das Krankenhaus.

Was die *Diagnose* anlangt, so dürfte sich eine eingehendere Debatte erübrigen. Die Hautveränderungen, bei Fall 2 weitaus am stärksten ausgeprägt, wo wirkliche »beef-steak»-Hände mit heftigen Schmerzen und Jucken vorlagen, die Stomatitis, die Tachykardie, die arterielle Hypertonie (Fall 2) sowie bei Fall 1

die muskuläre Hypotonie mit ausgesprochener Adynamie bilden einen Symptomkomplex, welcher der Akrodynie in allen Punkten entspricht. Bei *Pellagra*, ebenfalls einer Akro-Affektion, kann infolge der symmetrischen Anordnung der Hautmanifestationen manchmal ein Bild zustande kommen, welches rein äusserlich einigermassen an Akrodynie erinnert (es kommt noch hinzu, dass die Nikotinsäureausscheidung mit dem Urin mehr oder minder herabgesetzt ist, was auch bei unserem diesbezüglich untersuchten Fall 1 zutraf). Bei Pellagra sind indessen die Hyperkeratose und ganz besonders die Pigmentierung mehr hervorstechende Züge, Verdauungsstörungen stehen in der Symptomatologie an bevorzugter Stelle, während Tachykardie und Blutdrucksteigerung dagegen nicht zum Bilde gehören. Bei ausgesprocheneren akropathischen Erscheinungen, wie bei unserem Fall 2, muss man solche Erkrankungen wie *Morbus Raynaud* und *Ergotismus* berücksichtigen. Die erstere Krankheit kommt aber fast niemals im Kleinkindes- und Spielalter vor, sondern frühestens beim Eintritt in die Pubertät; Tachykardie, arterielle Hypertension und muskuläre Hypotonie sind diesem Krankheitszustand ebenso fremd wie dem Ergotismus, im letzteren Falle gehört ja im Gegenteil ein verstärkter Muskeltonus zum Bilde, der sich sogar zu förmlichen epileptiformen Anfällen steigern kann. Die einfache idiopathische *Akrozyanose* ist, auch wenn sich hinter ihr eine vegetative Dystonie verbirgt, eine auf die peripheren Teile der Extremitäten beschränkte, harmlose Erkrankung ohne irgendwelche allgemeine, den ganzen Organismus in Mitleidenschaft ziehende Symptome. Die *Akrodermatitis continua* Hallopeau ist eine bullöse, rezidivierende Affektion, welche zur Atrophie der Phalangen, unter Umständen mit Abstossung der Nägel als Folge, führen kann; sie hat nur eine entfernte Ähnlichkeit mit der Akrodynie und keins der Kardinalsymptome dieser Erkrankung. Die *chronische Arsenikvergiftung* (von Karl Petrén übrigens für die Ursache der Akrodynie gehalten, zit.n. Wallgren) kann ein ähnliches Bild bewirken, aber hier sind Pigmentierungen (Arsenmelanose) sowie mehr oder minder ausgeprägte polyneuritische Erscheinungen mit Sensibilitäts-

störungen usw. bei der Diagnose massgebend. Eine der Akrodynie offensichtlich nahestehende Erkrankung ist der *Ustilaginismus* MAYERHOFER, der an gewissen Orten in Jugoslavien, aber, soweit bekannt, bisher nicht ausserhalb der Grenzen dieses Landes beobachtet worden ist. Die Krankheit ist nach einem speziellen Pilz benannt, der sich auf Mais entwickelt, und wird durch Verzehren von eben mit diesem Pilz infiziertem Maismehl hervorgerufen. Die Hautveränderungen sollen besonders hochgradig sein und häufiger zur Gangrän führen als bei der echten Akrodynie, ferner sollen die Schweissausbrüche noch stärker sein als bei dieser. In erster Linie unterscheidet sich der Ustilaginismus jedoch dadurch von der Akrodynie, dass die Genesung sich rasch, binnen einiger weniger Tage, vollzieht, sobald das infizierte Maismehl aus der Nahrung entfernt wird. Fälle, bei denen Adynamie mit Abschwächung, evtl. Ausfall, von Reflexen im Vordergrund steht, und wo die Hauterscheinungen weniger charakteristisch sind (vgl. Fall 1), machen den Eindruck einer *Polyneuritis*, unter Umständen einer Poliomyelitis, aber das Fehlen von Sensibilitätsstörungen und lokalisierten Paresen bei gleichzeitiger Tachykardie und Hypertonie verhilft zur richtigen Diagnose. (Vereinzelt sind jedoch Fälle mit wahren Paresen beobachtet.) Bei der letzteren Erkrankung ist im akuten Stadium eine mehr oder weniger ausgesprochene meningitische Reizung zu erwarten, welche bei der Akrodynie fehlt.

Kommentar. Im Initialstadium der Akrodynie wird recht oft eine mehr oder minder ausgedehnte Miliaria (alba oder rubra) beobachtet, aber auch Exantheme vom Typus des Scharlach- oder Masernausschlag sind nicht ganz ungewöhnlich, wie z. B. bei unserem Fall 2. Dieser Patient hatte ebenso wie BRANDTS Fall unmittelbar vor dem Ausbruch der Krankheit eine Impetigo gehabt.

Nach GLANZMANN findet man bei Akrodynie »ausnahmslos» eine arterielle Hypertonie von 110—155/70—90; der höchste Druck, 180, wurde von diesem Autor bei einem Fall festgestellt, welcher eine konvulsivische Form der Krankheit auf-

wies, bei der eine Hypertensionsattacke zu »zerebralen Krämpfen» geführt haben soll. Während bei unserem Fall 2 eine ausgesprochene Hypertonie vorlag, bestand bei dem ersten Fall keine nennenswerte solche, was womöglich damit zusammenhängen kann, dass die Krankheit hier unter dem Einfluss einer, wie es scheint, zweckentsprechenden Therapie bei der Ankunft des Patienten im Krankenhause bereits im Rückgang war. Da sowohl die Blutdrucksteigerung als auch die Tachykardie laut Angaben während der Rekonvaleszenz oft lange Zeit bestehen bleibt, entbehrt wohl die Erinnerung daran nicht des Interesses, dass bei dem erstgenannten Fall beide Symptome unter B-Vitamintherapie verhältnismässig rasch (binnen ca. 6 Wochen) verschwanden.

Irgendwelche signifikanteren Ekg-Veränderungen gehören nicht zum Bilde der Akrodynie; es kann allerdings angeführt werden, dass Glanzmann und Vannotti hohe T-Zacken und tiefe S_{II} gefunden haben, entsprechend den Verhältnissen bei unserem ersten Fall. Bei *einem* Fall beobachteten jedoch besagte Autoren auf eine leichte Myokardschädigung hindeutende Veränderungen (hoher Abgang von S-T_{II}, Abrundung von S_{II} sowie flache T_{II}). Auch Sommer hat bei einem Fall Veränderungen ($P_{II} > T_{II}$, S-T_{I-II} tief ansetzend und »gezogen», T_{III} negativ und Q_{III} vertieft) festgestellt, welche eine »Vorhofsdehnung» und Myokardschädigung anzeigten, aber »vielleicht bloss durch unzulängliche Erholung infolge der raschen Frequenz (171/m) bedingt waren».

Hyperglykämie, welche Feer als typisch für Akrodynie bezeichnet, kam nur bei unserem zweiten Fall vor, während der erste im Gegenteil eine abnorm niedrige Blutzuckerkurve hatte. Dass es sich nicht um ein obligates Symptom handelt, ist u. a. daraus zu entnehmen, dass diese Erscheinung nur bei 2 der 8 hieraufhin untersuchten Fälle von Sommer bestand (und da mit einem so mässigen Wert wie 0,107 % auf nüchternen Magen). Ebenso wie die übrigen Symptome verschwand bei unseren Fällen auch die Hyperglykämie, und vor der Entlassung erhielt man eine vollkommen normale Blutzuckerkurve nach Glykosebelastung. Als Anzeichen einer »vermehrten

Glykolabilität» fand GLANZMANN bei 3 Fällen das Fehlen des sog. Staub-Effekts (bei unseren Fällen nicht untersucht).

In Übereinstimmung mit FEER konstatierte GLANZMANN bei Akrodynie verhältnismässig oft einen erhöhten Hämoglobinwert sowie Hyperglobulie; bei einem Fall z. B. Hb. 120 %, bei einem anderen rote Blutkörperchen 6,62 Millionen. Bei unserem Fall 2 waren diese Erscheinungen vorhanden, allerdings nicht so prononciert.

Nicht ganz seltene Komplikationen sind bei Akrodynie nach PÉHU und BOUCOMONT trophische Störungen in den Kiefern, die den Verlust eines oder mehrerer Zähne zur Folge haben, sowie ferner, als Ausdruck der Hypotonie in der Beckenmuskulatur, der Rektumprolaps (wie bei einem der Fälle von CAUSSADE und Mitarb.), Symptome, die von unserem zweiten Fall illustriert werden.

Was die *Pathogenese* der Akrodynie betrifft, so hat FEER als erster darauf hingewiesen, dass sich die Mehrzahl der Äusserungen der Krankheit auf eine Störung des vegetativen Nervensystems, also des »Tieres im Menschen», zurückführen lässt. Er führte auch den Ausdruck »spezifische vegetative Neuropathie des Kleinkindes» ein. GLANZMANN verweist auf die experimentellen Erfahrungen über den Einfluss der Gemütsbewegungen auf die Adrenalininkretion bei Tieren und macht auf die Möglichkeit aufmerksam, dass ein ähnlicher Mechanismus dem Kernsyndrom der Akrodynie: Tachykardie, Hypertonie, Hyperglykämie zugrunde liegen könne. Als Beleg hierfür wird angeführt, dass es ihm gelungen sei, im Blut von Akrodynie-Patienten eine Substanz nachzuweisen, welche wie Adrenalin die Pupille des enukleierten Froschauges dilatiert, sowie ferner einen blutdrucksteigernden Stoff. Die Ursache will GLANZMANN (wie auch KÜHL, zit. n. TESEI) in einer Dysfunktion der Nebennieren erblicken, evtl. von Mangel an kortikotropem Hypophysenhormon veranlasst.

Da indessen die Ergebnisse GLANZMANNS teilweise nicht bestätigt werden konnten und auch sonst irgendein Beweis für eine primäre Hypophysenstörung nicht erbracht worden ist — ebensowenig wie für eine primäre inkretorische Störung

überhaupt —, suchte man den Ursprung der Krankheit mehr zentral zu verlegen, und zwar in die vegetativen Zentren im Dienzephalon. Was würde in diesem Falle die auslösende Ursache sein? Wie gewöhnlich bei Krankheitszuständen unklarer *Ätiologie* sind verschiedene Möglichkeiten vorgeschlagen und verfochten worden, wie Infektion, Intoxikation, Avitaminose, funktionelle Störung. Die meisten Fürsprecher hat die Infektionstheorie gefunden, und als Stütze derselben lassen sich auch mehrere Tatsachen anführen. Die Krankheit gelangt oft in unmittelbarem Anschluss an eine akute Infektion zur Entwicklung, was z. B. bei 10 von Sommers 21 Fällen zutraf (bei 3 Fällen war ein »grippaler Infekt» der Erkrankung vorangegangen, bei 3 Keuchhusten, bei 1 Masern + Keuchhusten, bei 1 Varizellen, bei 1 Scharlach, bei 1 Röteln). Glanzmann hat wie Jørgensen einen Fall nach Pockenschutzimpfung beobachtet (Intervall 3 Wochen bzw. 1 Monat). Meistens scheint es sich um eine influenzaartige Infektion zu handeln, und so verhielt es sich auch bei unserem Fall 1: nach knapp 2 Wochen langer Zwischenzeit mit subfebriler Temperatur stieg dann diese wieder im Zusammenhang mit dem Auftreten der ersten Symptome von Akrodynie. Dieser Erkrankungsmodus erinnert ungesucht an das »Doppelerkranken» bei Poliomyelitis und verleiht der Auffassung der Krankheit als infektiös bedingt eine starke Stütze. Man kann sich denken, dass die vorangehende Infektion durch »Aktivierung des Organismus» disponierend wirkt, und dass hierdurch Vorbedingungen für das Eindringen des krankheitserregenden Agens in den Körper geschaffen werden (Sommer). Mayerhofer hat 3 Fälle von atypischer Poliomyelitis angeführt, welche auch Anzeichen einer zerebralen Lokalisation aufwiesen, und bei denen während der Rekonvaleszenz eine Akrodynie zur Entwicklung kam; bei 2 der Fälle hatte die Erkrankung mit einer Enteritis eingesetzt. Da der Nachweis eines Erregers nicht gelang, liegt wohl die Annahme eines Virus nahe, und zwar speziell eines neurotropen solchen. Es besitzt ein gewisses Interesse, dass es sich bei der Mehrzahl der als vorangehend angegebenen Infektionskrankheiten eben-

falls um Viruserkrankungen handelt, welche auch unter gewissen Umständen das Zentralnervensystem befallen können.

Immerhin scheint die Krankheit fast ebenso oft schleichend zu beginnen, ohne vorangehenden Infekt und Fieber; wenn auch bei einem Teil der Fälle eine Leukozytose vorkommt (GLANZMANN fand bei 6 von 14 Fällen Werte zwischen 12 500 und 17 000), ist doch das Fehlen der Linksverschiebung die Regel[1], und da SR und Liquor cerebrospinalis (wo dieser untersucht wurde) sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle normal verhielten, fragt man sich, ob die epidemiologischen Verhältnisse irgendeinen Beleg für die Auffassung der Erkrankung als infektiös bedingt liefern. Kaum, da die weitaus meisten Fälle sporadisch auftreten; dies war z. B. bei allen von SOMMER beobachteten Fällen (21) der Fall. Nicht ohne Interesse ist die Tatsache, dass der 3jährige Bruder unseres Patienten 1, der gleichzeitig mit diesem und unter denselben influenzaartigen Symptomen erkrankt war, nach dem akuten Schub gänzlich wiederhergestellt wurde und in der Folgezeit keine Spur von Akrodyniesymptomen aufwies, obwohl er mehrere Wochen hindurch der Erkrankung beständig ausgesetzt gewesen war. Eine eigentliche Epidemie von Akrodynie ist nie zur Beobachtung gelangt (abgesehen von der sog. Akrodynieepidemie, welche 1828—30 in Frankreich herrschte, und die wahrscheinlich keinerlei Zusammenhang mit der echten infantilen Akrodynie hatte), wohl aber vereinzelte kleinere Endemien. »La maladie éclate par petits bouquets» (PICHON, zit. n. GLANZMANN). Eine solche, 5 Fälle umfassende Endemie wurde voriges Jahr von NIELSEN aus einem kleinen Dorf in der Umgebung von Aarhus beschrieben. Bei 4 von diesen Fällen handelte es sich um Kinder, mit gleichzeitigem Erkranken, welche in der Schule und daheim ständig miteinander umgegangen waren; 2 derselben waren Geschwister.

[1] Selbstverständlich können gewisse Komplikationen eine Linksverschiebung bewirken, wie bei dem Fall von LUBIN und FABER, wo eine starke Leukozytose von 47 800, davon 29 % Stabkernige, infolge einer akuten Pneumonie beobachtet wurde, welche übrigens den tödlichen Ausgang verursachte.

Wie bereits angedeutet wurde, sind indessen derartige Beobachtungen reine Ausnahmen, und daher muss die Kontagiosität der Krankheit eine sehr geringe sein — wenn sie überhaupt existiert. In der Praxis rechnet man auch nicht mit einer Ansteckungsgefahr: die in die Krankenhäuser aufgenommenen Akrodyniepatienten pflegen nicht isoliert zu werden. Das einzige Beispiel des Schrifttums dafür, dass die Krankheit unter derartigen Umständen wirklich auf einen Mitpatienten übertragen wurde, ist eine Mitteilung von Beutter, laut welcher ein 1 jähriger Patient die Krankheit bekam, nachdem er einen Monat in demselben Krankensaal wie ein Akrodyniepatient gelegen hatte (zit. n. Glanzmann). Glanzmann hat über eine ähnliche Beobachtung berichtet, aber mit Vorbehalt bezüglich der Möglichkeit, dass der »Sekundärfall» schon bei der Ankunft im Krankenhaus eine beginnende Akrodynie gehabt haben könnte, welche anfangs übersehen worden war.

Auch der *pathologisch-anatomischen* Forschung ist es bisher nicht gelungen, über das wahre Wesen der Erkrankung Klarheit zu bringen. Freilich sind Veränderungen beschrieben, welche als Beleg für die Ansicht herangezogen werden können, dass es sich um eine Enzephalitis in den vegetativen Zentren handelt, in welchen Selter und andere die Ursache der Krankheit zu erblicken geneigt sind, aber gegen die Deutung dieser »Lymphozyten- und Rundzelleninfiltrate» in den basalen Ganglien, dem Boden des 3. Ventrikels usw. haben sich in letzter Zeit mehrere Forscher verwahrt. Sommer, der in seiner Abhandlung 1937 sämtliche pathologisch-anatomisch untersuchten Fälle des Schrifttums (54) zusammengestellt hat, welchen er 2 eigene hinzufügte, kam zu dem Schluss, dass die beobachteten Veränderungen mehr als degenerativ aufzufassen wären, nicht so sehr als entzündlich, indem die beschriebenen Rundzellen eigentlich nichts anderes sind als »faserarme kleine Gliazellen»; hierzu kommt ferner, dass in dem Alter, um welches es sich hier meistenteils handelt, die morphologische Ausgestaltung des Zentralnervensystems noch nicht immer abgeschlossen ist, weshalb embryonale Zellverbände angetroffen werden können, die wenigstens im älteren Schrifttum meistens fälschlich als ent-

zündlich bedingt gedeutet worden sein dürften. Ruesch fand bei einem sehr eingehend untersuchten Fall (1 Jahr 10 Monate alter Patient), wo das ganze Zentralnervensystem in Serienschnitte zerlegt wurde, in der Umgebung des Ventrikelsystems (speziell am 3. Ventrikel) derartige »Keimzentren« und Reste von Keimlagern als Ausdruck eines verzögerten Reifungsprozesses, aber keinerlei Anzeichen von Entzündung. Dieselbe Feststellung hat Cornelia de Lange bei einem ähnlichen Fall gemacht (zit. n. Glanzmann). In Übereinstimmung mit Sommer konstatierte Ruesch (durch Gliafärbung und Silberimprägnierung), dass die runden, dunkelkernigen Zellen, aus welchen die rings um kleine Gefässe in der Nachbarschaft des Ventrikelsystems beobachteten Zellmäntel bestehen, keine Lymphozyten sind, sondern, da sie mit kleinen Ausläufern versehen sind, als Oligodendroglia aufgefasst werden müssen. Die an mehreren Stellen sichtbaren Erweiterungen adventitialer Lymphräume, welche bei Fällen von Entzündung ja mit Vorliebe invadiert werden, waren übrigens ganz frei von Rundzellen.

Sommer weist auf das oft überraschende Missverhältnis zwischen den gefundenen geringen histologischen Veränderungen und dem Schweregrad der klinischen Symptome hin. In vielen Fällen, nahezu bei der Hälfte, war die pathologisch-anatomische Untersuchung von Gehirn und Rückenmark sogar gänzlich negativ ausgefallen. So verhielt es sich bei 18 von den 37 Fällen, welche Lubin und Faber aus dem Schrifttum gesammelt haben.

Diesen reihen die besagten Autoren einen eigenen Fall an, bei dem die genaue mikroskopische Untersuchung verschiedener Teile des Gehirns einschliesslich des Dienzephalons mit seinen sympathischen Kernen ebenfalls ein negatives Ergebnis hatte, bei welchem aber statt dessen etliche Veränderungen im Rückenmark entdeckt wurden. Namentlich in der Lumbosakralregion fand man zahlreiche degenerierte Zellen im Vorderhorn und posterolateralen Zellpfeiler, während eine Gliareaktion praktisch ganz fehlte. Im Einklang mit dem histologischen Bilde bestand bei diesem Fall eine schlaffe Lähmung der unteren Extremitäten mit Reflexausfall. Gadrat, Lasserre und Petel konstatierten bei einem Fall, der u. a. mit trophischen Störungen (Verstümmelung eines Fingers)

verlief, im Halsmark eine geradezu an Syringomyelie erinnernde vakuoläre Degeneration.

Das Fehlen klarer Entzündungszeichen hat die Auffassung der gefundenen Veränderungen als degenerative oder toxisch bedingte Erscheinungen, möglicherweise infolge einer Virusinfektion, veranlasst. Auf Grund der Abwesenheit einer Gliafaserwucherung sowie des begrenzten Umfangs der Veränderungen — hauptsächlich in der Nähe der Ventrikel — hält Ruesch es für nicht wahrscheinlich, dass es sich um eine besondere Reaktion der perivaskulären Glia auf irgendein infektiös-toxisches Agens handle, sondern denkt mehr an die Möglichkeit eines speziellen pathologischen Vorgangs in den *Gefässen*, der in Verbindung mit einer verspäteten Reifung des Organs auftreten könnte. Jedenfalls ist im Hinblick auf das vegetative Kernsyndrom der Erkrankung der Umstand bedeutsam, dass eine verzögerte Reifung, welche wohl einen Locus minoris resistentiae darstellen muss, gerade in Hirnabschnitten — Dienzephalon und Umgebung des 3. Ventrikels — nachgewiesen worden ist, welche den Sitz vegetativer Zentren bilden.

Infolge der grossen Ähnlichkeit der Akrodynie mit dem Ustilaginismus neigen Debré und Névot zur Annahme eines gleichartigen, d. h. eines toxisch-alimentären Ursprungs, und finden eine Bestätigung dieser ihrer Anschauung darin, dass es ihnen gelang, bei Versuchstieren mittels gewisser, im Getreide vorkommender, parasitärer Verunreinigungen (Ustilago tritici, Lychnis githago) ein akrodynieähnliches Krankheitsbild hervorzurufen. Die umfassenden »epidemiologischen« Studien dieser Forscher in den betreffenden Gegenden zur Beleuchtung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen der in dem Gebiet vorzugsweise angebauten Getreideart und der Krankheitsfrequenz liefern allerdings keinen positiven Beleg für die Auffassung der Erkrankung als eines »Morbus cerealis« (Mayerhofer).

Anhaltspunkte dafür, dass der Krankheit primär eine Avitaminose zugrunde liege, fehlen im grossen ganzen, da sich alimentäre Mängel nicht nachweisen liessen und die Erkrankung

überdies wiederholt bei Brustkindern beobachtet worden ist. In Gegenden wo sie etwas grössere Verbreitung hat, wie in gewissen Bezirken Frankreichs, soll sie auf dem Lande häufiger sein als in den Städten. Nichtsdestoweniger meinte man an gewisser Stelle Anlass zur Annahme eines Mangels an einem spezifischen antiakrodynischen Faktor zu haben, welcher übrigens in rohen Kartoffelschalen besonders reichlich vorhanden sein soll (zit. n. Péhu). Wenn man demgemäss auch eine »Substitutionstherapie» mit diesen vorschlägt, dürfte man nicht nur den Appetit der Patienten, sondern auch das Resorptionsvermögen des Darmkanals überschätzt haben!

Demgegenüber ist es bei weitem nicht unwahrscheinlich, dass während des Verlaufs der Krankheit eine relative B-Hypovitaminose zustande kommt, was auch aus der Brenztraubensäurekonzentration im Blut bei den vorstehend beschriebenen Fällen sowie aus der Wirkung der angewandten parenteralen B_1-Therapie hervorzugehen scheint. Obgleich Gründe für die Annahme ausstehen, dass ein B_1-Mangel die Erkrankung primär auslöst, ist es doch nicht ausgeschlossen, dass ein solcher bei der weiteren Entwicklung der Krankheit eine Rolle spielen kann, dass derselbe z. B. irgendeine pathogenetische Bedeutung für solche Symptome wie die muskuläre Hypotonie und Adynamie besitzen könnte. Man hat nämlich Veranlassung, damit zu rechnen, dass nicht nur der B_1-Mangel an und für sich, sondern auch die hierdurch bewirkte Anhäufung von Brenztraubensäure im Blut und den Geweben den Zellstoffwechsel in lebenswichtigen Organen deletär beeinflusst (Kato und Li). Hiermit ist der Platz des Vitamins B_1, am besten parenteral zugeführt, in der Akrodyniebehandlung gesichert. Es ist ja aus der Klinik bekannt, dass bei gewissen Alterationen des zentralen Nervensystems der Bedarf an Thiamin den normalen um ein Vielfaches übersteigt. Bei unseren oben mitgeteilten Fällen war auch der Effekt dieser Behandlung verblüffend. Zugleich mit dem Absinken des Brenztraubensäurespiegels im Blut auf normale Werte nahm bei dem ersten Fall die schwere Adynamie rasch ab, ebenso die bei dem zweiten Fall äusserst resistenten Akrodyniesymptome (so dass der Kranke

schon nach *einer* Injektion die erste ruhige Nacht in Wochen verbrachte, trotz vorheriger Anwendung von sowohl Nervina wie Narkotika).

Unser Material ist aus natürlichen Gründen klein, Skandinavien gehört zu denjenigen Erdteilen, welche am allerärmsten an Akrodynie sind, und früher sind in unserem Lande nur wenige Fälle veröffentlicht worden (af Klercker, Wallgren, Karlson, Selander, 2 Fälle; ausserdem soll Greta Muhl nach Karlson einige abortive Fälle beobachtet haben)[1]. Nichtsdestoweniger ist dasselbe u. a. dank der Brenztraubensäurebestimmungen ziemlich geeignet, die günstige Wirkung der B_1-Behandlung bei Akrodynie zu illustrieren und damit frühere, verschiedentlich bekanntgegebene, gute Erfahrungen zu bestätigen. Bei unserem Bestreben, das stets langwierige, oft sehr quälende Leiden zu lindern, ist die Einführung der parenteralen B_1-Therapie in grossen Dosen als ein entschiedener Fortschritt zu bezeichnen.

Zusammenfassung.

Es werden zwei Fälle von Akrodynie (6 bzw. 8 Jahre alter Knabe) beschrieben; bei dem ersten wurde das Bild von Adynamie beherrscht, bei dem zweiten von schweren akropathischen Symptomen, welche der Behandlung während eines vorangehenden halbjährigen Krankenhausaufenthalts getrotzt hatten. Bei beiden Fällen wurde ein wesentlich erhöhter Brenztraubensäuregehalt des Bluts konstatiert (17, 18 γ/ml). Unter Behandlung mit Vitamin B_1 parenteral trat prompt eine Besserung ein, welche binnen 6 bzw. 11 Wochen zur vollen Genesung führte, und gleichzeitig sank die Brenztraubensäurekonzentration zur Norm ab (8, 9, 10 γ/ml).

Die B_1-Therapie ist ja eine Extrazufuhr des integrierenden Bestandteils eines bei der normalen Glykolyse unentbehrlichen Coenzyms, der Cokarboxylase (Thiamin in phosphorylierter Form), welche sich an der oxydativen Dekarboxylierung der

[1] Der von C. W. Herlitz bei der Sitzung der pädiatrischen Sektion am 8. November 1940 vorgestellte Fall ist mit unserem Fall 2 identisch.

Brenztraubensäure beteiligt. Der augenfällige Effekt des Thiamins bei den mitgeteilten Fällen — nicht nur auf die Krankheitssymptome, sondern auch auf den Brenztraubensäurespiegel — scheint dafür zu sprechen, dass eine relative Hypothiaminose bei der Pathogenese der Akrodynie eine Rolle spielt, wenn nicht primär, so doch indirekt. Die gemachten Erfahrungen bestätigen die älteren Angaben von verschiedenen Seiten über günstige Erfolge der B-Therapie und ermuntern zu weiteren Versuchen.

Schrifttum.

BORBERG, N. C.: »Pink disease» hos Voksen. Nord. Med. 11, 1941. S. 2232. — BRANDT, S.: Pink disease. Ugeskr. f. Laeger 102, 1940. S. 665—666. — CAUSSADE, L., WATRIN, J. et NEIMANN, N.: L'acrodynie maligne. Arch. de méd. des enfants 42, 1939. S. 91—96. — DEBRÉ, R. et NÉVOT, A.: Sur le problème de l'étiologie de l'acrodynie infantile. Ann. Pæd. 152, 1938—39. S. 253—276. — DURAND, J., SPICKARD, V. W. and BURGESS, E.: Acrodynia treated with intramuscular injections of vitamin B_1. J. Ped. 14, 1939. S. 74—78. — FEER, E.: Jahrb. f. Kinderheilk. 108, 1925. S. 267. Zit. GLANZMANN. — ——: Die Beteiligung der Augen bei der kindlichen Akrodynie. Schweiz. med. Woch.schr. 69, 1939. S. 973—974. — FORSYTH, G.: Pink disease treated by vitamin B_1. M. J. Australia 26, 1939:2. S. 751—755. — GADRAT, J., LASSERRE, J. et PETEL, R.: Sur les mutilations digitales dans l'acrodynie infantile. Arch. de méd. des enfants 42, 1939. S. 559—570. — GLANZMANN, E.: Studien zur Selter-Swift-Feerschen Krankheit. Volume jubilaire en l'honneur de M. L. Dapples. Vevey 1937. S. 173—243. — HAMMARSTEN, G.: Om kolhydratomsättningen och fraktionerad prövning av densamma. Nord. Med. 16, 1942. S. 3069—3076. — ——: Några teorier och försök över pyrodruvsyre- och citronsyreomsättningen. Nord. Med. 17, 1943. S. 38—39. — —— and MINDUS, E.: Fractioned testing of the carbohydrate metabolism in a few neurologic cases. Acta Med. Scand. 113, 1943. S. 201—216. — HOLMIN, N.: Vitamin B_1 in treatment of nervous diseases. Acta Med. Scand. 98, 1939. S. 1—5. — —— och PORJÉ, I. G.: Biokemiska förändringar som underlag för exitus? Sv. Läk. tidn. 39, 1942. S. 576—578. — JØRGENSEN, H. V.: Tilfælde af Pink disease. Ugeskr. f. Læger 102, 1940. S. 579. — KARLSON, H.: Fall av Morbus Swift-Feer. Nord. Med. 3, 1939. S. 2923—2924. — KATO, K. and LI, P.-K.: Quantitative determination of the pyruvic acid content of the blood in infants and children. Am. J. Dis. Child. 61, 1941. S. 1222—1237. — LEWIS-JONSSON, J.: Pellagra och nikotin syra. Sv. Läk. tidn. 39, 1942. S. 579—584. — LUBIN, A. and FABER, H.: The nervous system in Acrodynia. J. Ped. 13, 1938. S. 515—526. — MAYERHOFER, E.: Atypische Poliomyelitiden und deren ätiologische Beziehung zur

infantilen Akrodynie. Ann. Pæd. 153, 1939. S. 144—156. — ——: Zur neurovegetativen Behandlung kindlicher Stoffwechselstörungen. Schweiz. med. Woch.schr. 72, 1942. S. 388. — MINDUS, E.: B-vitaminernas terapeutiska betydelse vid neurologiska och psykiska sjukdomstillstånd. Sv. Läk. tidn. 39, 1942. S. 2327—2344. — NIELSEN, H.: En endemisk Optraeden af Acrodyni (Pink disease). Ugeskr. f. Laeger 104, 1942. S. 102—105. — PÉHU, M.: Sur l'acrodynie de l'enfance. Rev. méd. de la Suisse romande 58, 1938. S. 825—846. — ——: et BOUCOMONT, J.: Sur l'acrodynie infantile. J. de méd. de Lyon 21, 1940. S. 65—72. — PIERRET, R. et LEFEBVRE, G.: L'hypertension artérielle chez l'enfant. Arch. de méd. des enf. 42, 1939. S. 557. — POPOVICIU, G. und POP, O.: Beiträge zum Studium der Akrodynie. Ann. Pæd. 156, 1941. S. 25—38. — PORJÉ, I. G.: Några B-vitaminstudier. Nord. Med. 9, 1941. S. 520—522. — RUESCH, J. Beitrag zur pathologischen Anatomie des Zentralnervensystems bei infantiler Akrodynie. Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiat. 41—42, 1938. S. 361—376. — SELANDER, P.: Vegetropinbehandling vid Akrodynia. Nord. Med. 15, 1942. S. 1656—1657. — SOMMER, K.: Die pathologisch-anatomischen Befunde bei Feer'scher Krankheit. Diss. Jena, 1937. 31 S. — ——: Neuer Beitrag zur Feer'schen Krankheit. Arch. f. Kinderheilk. 115, 1938. S. 232—241. — SUNDAL, A.: Acrodynia. Norsk Magasin f. Lægevidenskap. 99. 1938. S. 585—588. — TESEI, M. V.: Über einen Fall von mutilierender Akrodynie. Arch. Kinderheilk. 130, 1943. S. 84—93. — TISDALL, F., DRAKE, T. G. H., and BROWN, A.: Nicotinic acid in the treatment of Acrodynia. J. Ped. 13, 1938. S. 891—893. — WALLGREN, A.: Fall av acrodyni. Sv. Läk. tidn. 25, 1928. S. 913—916. — WILLIAMS, P., SHAPIRO, P. G. and BARTELOT, R.: Treatment of Acrodynia with vitamin B_1 given parenterally. Lancet 238, 1940. S. 76.

FROM THE HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES IN GOTHENBURG.

The Frequency of Desquamation in Scarlet Fever and the Time of its Appearance.

By

NILS FAXÉN.

The early diagnosis of scarlatina still offers great difficulties. In many cases it is necessary to wait for the typical desquamation to set in before the diagnosis can be determined. In such circumstances it is surprising that only vague and insufficient information is to be found concerning this important symptom in the ordinary manuals. Even in journals investigations concerning desquamation are very sparse. In 1939 an article was published by STERNER (Acta Med. Scand. 98: 280) in which he draws attention to our lack of knowledge on this point and attempts to examine the problem more closely. His material is, however, rather limited and accordingly does not permit the desired detailed examination of the question for which reason an analysis based on a greater number of cases may be justified.

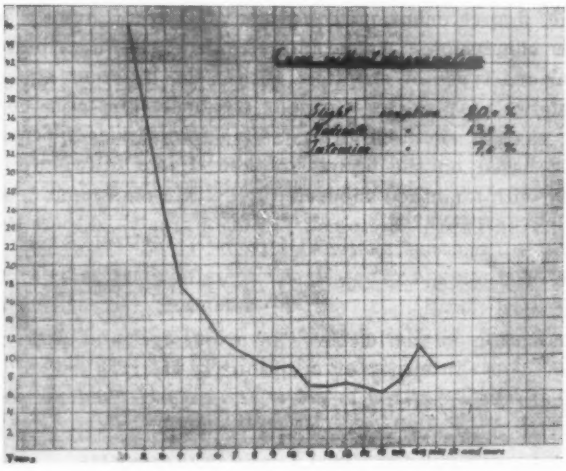
With regard to the time of the appearance of the desquamation it would seem most natural to consider the latter in relation to the first appearance of the exanthema. The times of the eruption as well as of the desquamation must thus at any rate be known. After the material was sifted in this way there remained 11.287 cases of scarlatina that were treated in the Hospital for Infectious Diseases in Gothenburg during the years 1917—1940. Out of these 9.595 presented desquamation, i. e. abt. 15 % lacked this symptom, a frequency which on the whole is in conformity with the figures given

by Sterner. If the calculation is considered in the form of risk-figures the total risk of desquamation during the first 40 days after the eruption becomes 85,55 %.

Most epidemiologists presumably entertain the view that the frequency of desquamation varies with the age of the patient. Sterner, too, intimates that his experience points in this direction. The above-mentioned risk-figures are accordingly of very small practical value if the examination is not followed up by an investigation into the influence of the age. The most correct thing is, decidedly, in case of such a calculation to consider the risk rather than the frequency, as the latter to a great extent must depend on the length of the time of observation. The division of the material into a number of groups will, however, make the various percentage figures rather unreliable, and it must therefore be considered justifiable to make use of a more simplified method.

A way of avoiding mistakes brought about by the varying periods of observation is to decide on a definite period during which all cases are observed and then only to consider the symptoms during the said period. The observation-period must on one hand be chosen sufficiently long so that not too many of the later desquamating cases are eliminated, on the other hand so short that the total material is not too badly cut down. In the first part of this investigation the said observation-period has been fixed at 35 days to be reckoned from the first appearance of the exanthema. After this period 8 persons only showed desquamation, a figure that cannot, of course, influence the final result. The material that has thus been further sifted consists of 7.725 cases, 1.065 or 13,8 % of which did not show any sign of desquamation during the said period of observation.

After the said 7.725 cases have been divided into age-groups the frequency of non-desquamating patients has been stated in curve I in percentage for each age-group. The high frequency of non-desquamation in the case of the small children is particularly striking. About one half of the yearlings seem to lack this symptom.



Curve I.

It is undeniable tempting to suspect that also the intensity of the eruption may influence the desquamation. Concerning this question there is — as far as I have been able to ascertain — no information to be found in the existing literature. The question is, however, of great practical importance as the passing and vague cases of exanthema offer the greatest diagnostic difficulties. To solve this question the material has been divided into three groups according to the character of the eruption as it was observed in the hospital: slight, moderate, and intense eruptions. This division is of course rather coarse as it is a question of the subjective impression of the recording doctor and the eruption besides is observed at different periods after its first appearance. Particularly the group »moderate eruption» is indeed highly heterogeneous, while the intense cases are considerably more certain. The figures in curve I, however, show a definite tendency pointing to the fact that desquamation is more frequent in the cases of pronounced eruption than in the cases where the eruption is of a vaguer and passing nature.

The figures mentioned do not, however, directly justify such a conclusion. An examination of the distribution of the various types of eruption within the different age-groups thus shows that vague eruptions obviously are more common in the case of small children. This circumstance appears from table 2 based on the figures in table 1 and drawn up in conformity with a method suggested by R. A. Fisher and described by Bonnier-Tedin (Biologisk Variationsanalys, Albert Bonnier 1940).

Table 1.

Desquamation in scarlet fever invarious ages and after various intensity of eruption (I, II, III).

	I			II			III		
Age years	total number	cases number	with desq. %	total number	cases number	with desq. %	total number	cases number	with desq. %
1	68	29	42,65	120	68	56,67	36	24	66,67
2	122	68	55,74	234	153	65,38	68	50	73,53
3	195	144	73,85	289	206	71,28	90	74	82,22
4	134	104	77,61	370	304	82,16	108	97	89,81
5	146	119	81,51	339	287	84,66	123	109	88,62
6	140	119	85,00	349	309	88,54	89	79	88,76
7	171	147	85,96	385	342	88,88	120	114	95,00
8	112	94	83,93	329	301	91,49	140	129	92,14
9	130	115	88,46	290	263	90,69	118	114	96,61
10	94	86	91,49	285	272	95,44	110	109	99,09
11	82	74	90,24	239	257	92,47	80	79	98,75
12	49	44	89,80	192	176	91,67	104	102	98,08
13	41	37	90,24	142	130	91,55	77	75	96,43
14—15	25	21	84,00	211	197	93,36	80	78	97,50
16—17	35	31	88,57	97	90	92,28	60	57	92,78
18—19	27	22	81,48	112	95	84,82	54	51	94,44
20—24	53	47	88,68	244	219	89,75	125	120	96,00
25—	45	38	84,44	163	149	91,41	84	78	92,86

Table 2.

Between ages .	90,98	17	5,35
Within ages .	3.244,02	7.707	0,42
	3.335,00	7.724	
Quotient . . .	12,74***		

The falling series of figures in curve I may accordingly be the numerical expression of the phenomenon reflected by the curve itself. In order to distinguish between the influence of age and eruption-intensity each age-group must be divided according to the character of the exanthema, as shown in table 1. The calculation appears from table 3 (based on the percentage-figures in table 1), in which the method has also been taken from the above-mentioned book by BONNIER-TEDIN.

Table 3.

Between ages . . .	5.687,45	17	334,55
Between intensities	860,00	2	430,00
	324,44	34	9,54
	6.871,89	53	
Quotients	35,07***;	45,07***	

The quotients obtained in table 2 show that the influence of age as well as of eruption-intensity is statistically ascertained.

Accordingly to established views one epidemic of scarlet fever is not like another. The objection may accordingly be raised that the results hitherto obtained in this investigation founded at they are on material from a number of epidemics and intermediate scarlatina-free periods cannot be applied in any arising situation. The investigation undertaken by STERNER into the question of the frequency of desquamation during different epidemics yielded the result that positive differences could be proved to exist in two periods compared with each other. After the influence of age and the quality of the eruption on the desquamation have been ascertained it is, however, necessary to consider the said factors in the case

of such a comparison. It may, indeed, easily be imagined that the eruptions generally have been more pronounced during one epidemic than during another. In the same way the age of the patients may present differences. With a knowledge of the uneven course of curve I one cannot either — as STERNER does — guard against the influence of age by stating the average age in both sets of materials. Two epidemics may of course comprise an essentially different number of small children even though the average age is the same.

During the period from which the present material is fetched one may distinguish an epidemic from 1917—1921, a period of a rather low scarlatina-frequency from 1922—1931, a less extensive epidemic from 1932—1936 and finally the great epidemic from 1937—1940.

The investigation has been carried out in conformity with the method stated in a paper by DAHLBERG and v. SYDOW (Acta Med. Scand. 72, 1929: 124). Concerning each of the above-mentioned periods the actual number of non-desquamating patients and the number calculated with regard to the total material (1917—1940) have been stated within each age-group and each eruption-quality. The differences between the sums of these columns as stated in per cent of the total number of cases within the period examined accordingly shows to what extent the epidemic examined deviates from the average during the whole period from 1917—1940. The possible deviation cannot be due either to age-grouping nor to the differences in the nature of the eruption. The result of this investigation is to be found again in table 4.

Table 4.

	Number of cases	Non-desquamating		Difference ± Mean error
		Observ.	% calculat.	
1917—1921	2276	14,72	13,50	+ 1,22 ± 0,825
1922—1931	1674	13,02	14,74	− 1,72 ± 0,909
1932—1936	1599	12,32	13,52	− 1,20 ± 0,908
1937—1940	2176	14,48	13,58	+ 0,90 ± 0,844

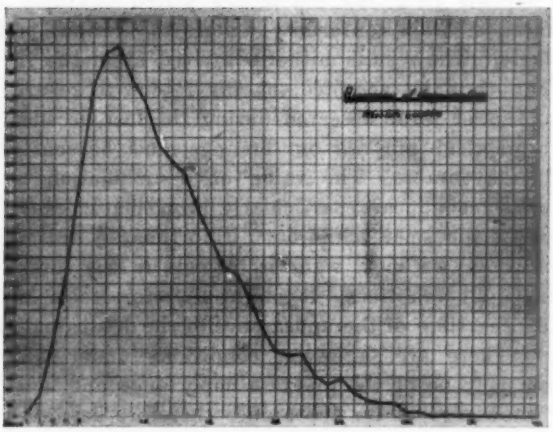
As appears from the differences stated in table 3 with their mean errors a conformity among the various periods is very likely. The results hitherto arrived at in the investigation may thus be accepted, at any rate with regard to the type of scarlet fever observed during the last decades.

For practical purpose our findings must be considered as rather unfavourable. The value of desquamation as a diagnostic means appears particularly problematic, especially in the case of the small children. Unfortunately this symptom fails us when we most want it, namely in the cases of passing or slight eruptions. It might therefore seem superflous to study the time of the appearance of the desquamation more closely. There are, however, conditions under which this symptom may be of the greatest importance und a more thorough knowledge of its appearance therefore desirable. A ten year old child is for instance brought into hospital with a statement to the effect that severe eruption has been observed while it was at home — which has now, after some days — disappeared. From the description it cannot with certainty be decided wheter it is a case of scarlatinal eruption or an urticarial rash. Owing tho the age of the patient and the intensity of the eruption a subsequent desquamation is likely to appear if it is really a case of scarlet fever. When is then the first appearance of desquamation to be expected?

The answer to this question is given by curve II which is based on the whole material, i. e. 11.287 cases. The absolute number of patients that begin to desquamate is stated for each day reckoned from the appearance of the exanthema.

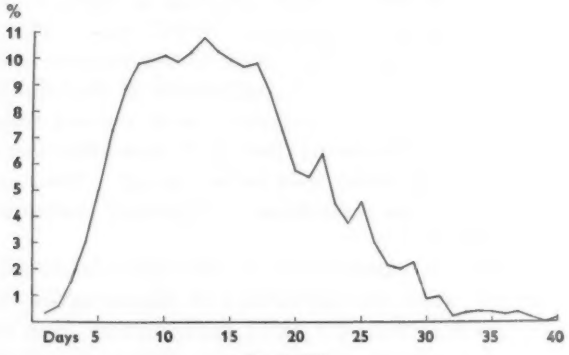
The curve shows close conformity with the one found in STERNER's article. Maximum lies at 8 days after the eruption, whereafter the curve falls rather steeply. Even as late as 40 days after the exanthema a beginning desquamation has been observed.

In the instance quoted curve II thus gives information as to the period when the appearance of desquamation can be expected provided that the child really suffers from scarlet fever. If, after a week, we can really observe this symptom

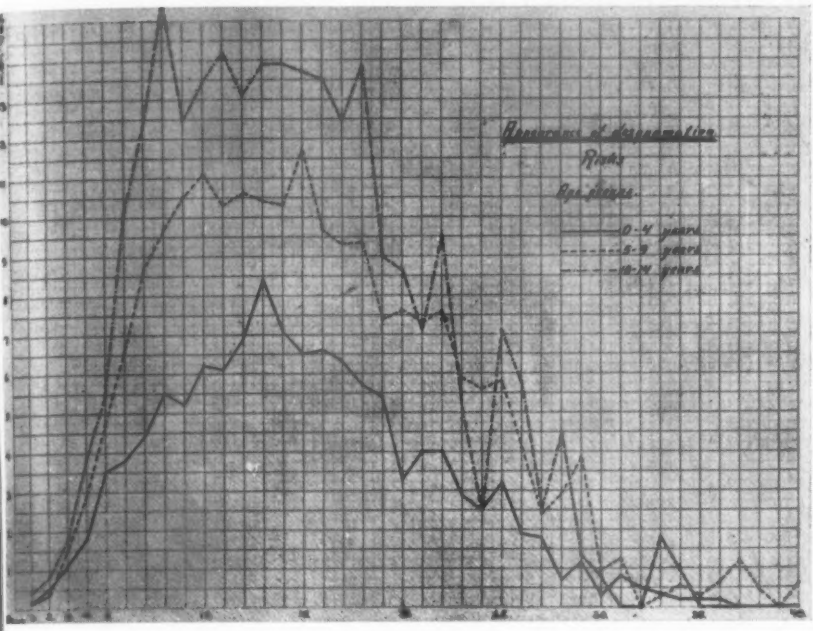


Curve II.

the differential-diagnostic riddle is solved. But if desquamation does not appear after this period of observation how long is the patient then to be isolated before we get a reasonable guarantee that the diagnosis of scarlet fever may be excluded? Curve II offers no answer to this question. It shows at which time the scarlatinal patients generally des-



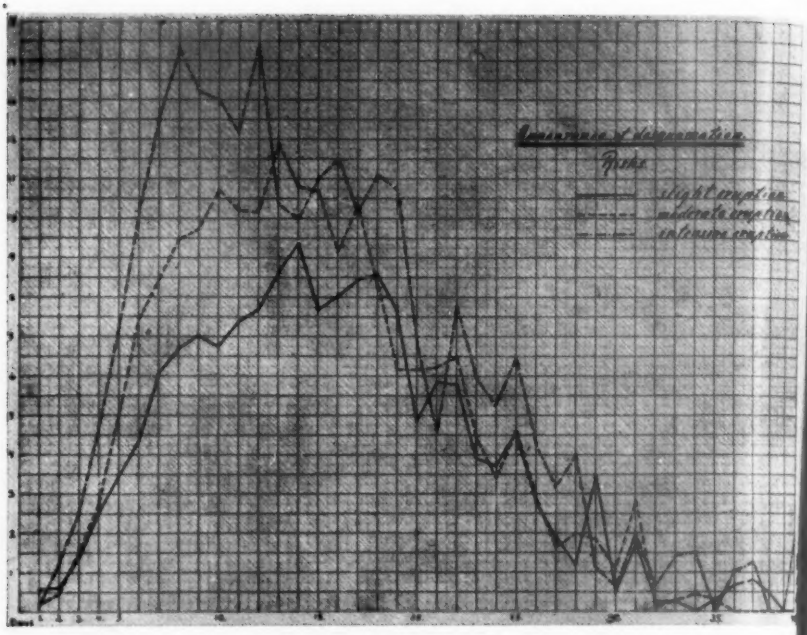
Curve III.



Curve IV.

quamate, but gives no information as to the risk existing that a previously non-desquamating patient one day may show this important symptom. The frequency-figures must be substituted for the risk-figures.

Curve III shows for each day the frequency of cases with beginning desquamation expressed in percentage of hitherto non-desquamating cases observed on the same day. The risk-curve shows the same steep rise as curve II but afterwards takes a considerably more even course than the frequency curve. Still, after 15 days the risk has only fallen slightly from its maximum and the observation ought thus to be extended over a longer period before the patient may be absolved from the diagnosis of scarlet fever. Not till abt. four weeks after the appearance of the exanthema may



Curve V.

we count on a reasonable guarantee against any erroneous diagnosis.

Considering what has been shown above concerning the influence of age and the type of exanthema on the desquamation one might assume that also the time for its appearance could vary with these factors. An examination of this question, however, yields a clearly negative result as shown in the curves IV and V. The height of the risk — curve naturally varies strongly with the age of the patient and the intensity of the eruption but its general course is on the whole the same for different age-groups and exanthema-types.

Scarlatinal desquamation is thus particularly often lacking in small children and is within all age-groups a less constant symptom after a slight or passing exanthema than in

cases showing more pronounced eruption. The intensity of the eruption seems growing with age (up to abt. 15 years). Generally desquamation sets in a week after it has been possible to ascertain the eruption, but the risk of the onset of desquamation is still after 3—4 weeks rather great. The fact that desquamation has not appeared cannot under isolation be used for the practical purpose of excluding the diagnosis of scarlatina, as the patient in such a case must be kept under observation for almost as long a period as a certain case of scarlet fever.

Muskeltonus der Hand und Sicherheitsmarginal.

Von

DAVID KATZ und GEORG KORJUS.

In einer Untersuchung über die Gestaltgesetze des Körper-Erlebnisses hat KATZ darauf aufmerksam gemacht, dass die Wirkung von Druckerregungen der Fussohle als Kontaktfläche zwischen Körper und Aussenwelt nicht im Sinne der sog. Konstanzannahme nur von der absoluten Grösse der lokalen Druckstärke abhängt, sondern bestimmt wird durch das Erregungsfeld aller Sinneseindrücke, die in das Körper-Erlebnis eingehen.[1] Darum ergeben sich auch verschiedene absolute Schwellen und Unterschiedsschwellen für jene Druckerregungen je nach der Lage des Körpers. Da sich der Tonus der Skelettmuskeln mit der Haltung des Körpers beim Stehen, Sitzen und Liegen völlig ändert, so kann man den Befund von KATZ auch so formulieren: die Wirkung der Druckerregungen an den Sohlen wird von dem Tonus der Skelettmuskeln beeinflusst. Es handelt sich hier um einen Tatbestand, der dem Problem des Körper-Schemas im Sinne HEADS untergeordnet werden kann.[2] Psychophysische Sachverhalte, die mit dem Muskeltonus der Hand in gesetzmässiger Beziehung stehen, bilden den Gegenstand der hier folgenden Untersuchungen.

Wir verdanken MAGNUS wesentliche Einsichten in den Aufbau des Muskeltonus beim Tier. »Durchschneidet man einem Säugetier den Hirnstamm in der Ebene des Tentorium cerebelli ... so tritt die sog. Enthirnungsstarre ein.... Im Zustand der Enthirnungsstarre befindet sich eine ganz scharf umrissene Gruppe der Körpermuskulatur in übertriebener tonischer Kon-

[1] DAVID KATZ, Gestaltgesetze des Körper-Erlebnisses. Acta Pædiatrica, Vol. 30.

[2] HENRY HEAD, Studies in Neurology. Oxford University Press 1920.

traktion. Es sind das die Muskeln, deren Funktion während des Lebens darin bestand, der Schwerkraft entgegenzuwirken, nämlich die Streckmuskeln der Gliedmassen, die Heber des Nackens und die Schliessmuskeln des Unterkiefers. Im Gegensatz hierzu sind die Antagonisten dieser Muskeln schlaff und haben in vielen Fällen gar keinen, in andern nur einen geringen Tonus».[1] Nach SHERRINGTON liegt die Hauptquelle dieses Tonus in den Proprioceptoren derjenigen Muskeln, welche sich im Zustand der Starre befinden. Sobald im Hirnstamm ausser der Medulla oblongata noch das gesamte Mittelhirn intakt ist, verändert sich das Bild. Es schwindet die Enthirnungsstarre, die einseitige Bevorzugung der Streckmuskeln fällt fort. Statt dessen tritt eine normale Tonusverteilung zwischen den Streck- und Beugemuskeln auf, gerade so, wie das beim intakten Tier der Fall ist. Die Tonusverteilung ist dann fein ausbalanziert.

Man hat keinen Anlass anzunehmen, dass die Regulierung des Tonus der Skelettmuskeln beim Menschen wesentlich anders erfolgt als beim Tier. Das dürfte insbesondere für die Fälle gelten, in denen sich ein Tonus in Muskelgruppen einstellt, die dem Willen noch entzogen sind. Vom Grosshirn unbeeinflusst äussert sich der Muskeltonus der Hand im »clinching reflex» unmittelbar nach der Geburt, und zwar so kräftig, dass man das Kind an einem von seiner Hand umschlossenen Stab emporheben kann.[2] Dieser Reflex geht zurück und verschwindet gegen Ende des ersten Lebensjahres, indem die Fingerbewegungen unter die Herrschaft des Grosshirns kommen. Das Halten braucht das Kind also eigentlich nicht erst zu lernen, eher könnte man sagen, das Loslassen und die Dosierung der Griffstärke, und sehr langsam lernt das Kind mit einem in der Hand gehaltenen Objekt willkürlich fein koordinierte Bewegungen auszuführen. Zangenartig-reflektorisch arbeiten auch von Anfang an die Kiefer, mit denen das neuge-

[1] R. MAGNUS, Körperstellung. Berlin 1924.

[2] »Gibt man dem Neugeborenen einen länglichen Gegenstand in die Hand, so wird dieser so fest umschlossen, dass man das ganze Kind emporheben kann. Die Kinder können manchmal eine Minute oder länger so hängen bis ihre Kraft erlahmt.» PEIPER, Die Hirntätigkeit des Säuglings. 1928.

borene Kind die Brustwarze festhält, während die eigentliche Saugbewegung mit der Zunge und den Wangen geleistet wird. Die funktionsfähigen Zangen, mit denen das Kind geboren wird, die Kieferzange und die Handzange, werden durch Reifungs- und Lernprozesse dem Willenseingriff zugänglich gemacht.[1] Wenn durch Krankheit andere Glieder gelähmt werden, so werden die Kaumuskeln und die Muskeln des Handgriffs am längsten verschont. Die Entwicklung von Tumoren in gewissen Gegenden des Gehirns hat eine Enthemmungserscheinung zur Folge, insofern unter Einschränkung der willkürlichen Bewegung der Finger eine Wiederbelebung des clinching-Reflexes in Gestalt von zwangsartigem Greifen eintritt.[2]

Es sind die normalen Beziehungen zwischen dem Muskeltonus der Hand und gewissen ihrer willkürlich produzierten Leistungen, über die im folgenden berichtet werden soll.

Die Hand beherrscht mit ihrem Griff einen recht grossen Bereich. Mit spitzen Fingern führt man eine feine Nadel, mit maximaler Extension der Finger und Opposition des Daumens zu den andern hält man einen grossen Ball. Wenn man mit einem Instrument, wie z. B. mit einem Schnitzmesser arbeitet, so steht der zangenartige Griff um das Messer viel weniger unter bewusster Kontrolle des Willens als die Bewegung der Hand und des Armes, die die Schnitzarbeit im einzelnen beherrscht. Gewiss passt sich der tonusartige Griff nach Art und Stärke jeden Augenblick der wechselnden Beanspruchung an — und zwar mit bewundernswerter Feinheit — aber diese Anpassung macht sich als solche dem Bewusstsein gegenüber viel weniger geltend als die Tätigkeit, mit der die Schneide

[1] Die Tätigkeiten beider Muskelzangen scheinen sogar zuweilen eine eigenartige Synchronisierung zu zeigen. »Während des Saugens geraten die Finger beider Hände in einen Zustand extremer Spannung. Versucht man einen der so gespannten Finger zurückzubiegen, so nimmt er die gespannte Haltung sofort wieder ein.» J. HERMANN, Sich Anklammern, Auf-Suche-Gehen. Internationale Zeitschrift für Psychoanalyse 1936.

[2] P. SCHUSTER und PINEAS, Weitere Beobachtungen über Zwangsgreifen. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 91, 1926. P. SCHUSTER und J. CASPAR, Zwangsgreifen und Stirnhirn. Zeitschrift für die ges. Neurologie und Psychiatrie 129. 1930.

des Messers dirigiert wird. Die Anpassung des Griffs, die Verflechtung motorischer und sensorischer Vorgänge, erfolgt nach einem Prinzip, für das von Weizsäcker den Begriff des Gestaltkreises eingeführt hat.[1] So wie alle Tonuszustände des Körpers werden auch die des Handgriffs nicht objektiviert, sie werden als Zustände des Körpers erlebt und bleiben somit in der subjektiven Sphäre. Sie sind ja auch für gewöhnlich mit ihren gleitenden Übergängen alles andere als stabil und darum der Intensität nach schwer einzuschätzen. Man versuche, den Druck in kg einzuschätzen, den man auf ein Schnitzmesser ausübt: das ist fast ein Ding der Unmöglichkeit.[2]

Die folgende Untersuchung zerfällt in vier Teile. 1. Wenn die Hand mit Gegenständen arbeitet, so passt sich der Druck, mit dem sie gehalten werden, dem jeweiligen Arbeitsprozess an. Wir wollen ihn als Seitendruck bezeichnen. In welcher Weise variiert der Seitendruck mit der geforderten Leistung? Ein einfacher und der Messung leicht zugänglicher Arbeitsprozess ist das Heben von Gewichten. Darum wurde die Bestimmung des Seitendrucks bei der Hebung von Gewichten durchgeführt. 2. Es stellten sich bei diesen Versuchen grosse individuelle Unterschiede in der Griffstärke heraus, aber alle Griffstärken lagen weit über der minimalen, die eine Hebung des Gewichtes noch sicherstellen könnte. Man kann darum hier von einem Sicherheitsmarginal sprechen, darunter verstanden die Differenz zwischen der wirklichen und der kleinst erforderlichen Griffstärke. Seiner Untersuchung wurde eine Serie von Versuchen gewidmet. 3. Im Zusammenhang damit wurden einige Messungen an einem physikalischen Modell gemacht, die erlaubten, mehrere in die Hebung der Gewichte eingehende Faktoren voneinander zu trennen. 4. Jedem Gewicht passt man, wie bereits gesagt, bei der Hebung automatisch eine gewisse Griffstärke an. Welchen Einfluss hat es auf die

[1] V. von Weizsäcker, Der Gestaltkreis. Pflügers Archiv 231, 1932.

[2] Doch ist dies kein Hindernis für unsere Fähigkeit, verschiedene Druckstärken, die wir an dem Handgriff ausüben, recht genau miteinander zu vergleichen. Das haben Versuche gezeigt, die wir in Angriff genommen haben.

Einschätzung eines Gewichtes, wenn man Gewicht und zugeordneten Seitendruck künstlich voneinander löst?

Unser Bericht ist als vorläufige Mitteilung gedacht. Eine ausführlichere Darstellung lässt sich hoffentlich an anderer Stelle geben.

1. Gewicht und Seitendruck.

Es musste ein Apparat konstruiert werden, mit dem man den Seitendruck bestimmen konnte, den eine Versuchsperson

Bild 1.

auf den Handgriff eines Gewichtes ausübte. Wir bauten für unsere Zwecke eine jener einfachen Küchenwagen um, die mit Feder arbeiten und bei denen der auf die Wagschale ausgeübte Druck an einer Skala abgelesen wird. Bild 1 gibt eine Vorstellung davon, wie die Wage nach dem Umbau aussah und in welcher Weise sie bedient wurde. In Wirklichkeit liess sie sich leichter handhaben, als man nach dem Eindruck, den das schematische Bild gibt, vielleicht glauben würde. Das Gewicht der Wage betrug etwa 500 gr. Die Versuchsperson umspannte zwei mit Haken versehene Handgriffe, an denen die Gewichtsgefässe befestigt wurden. Je nach dem Druck, der auf die Handgriffe ausgeübt wurde, variierte deren gegenseitige Entfernung. Sie betrug bei dem kleinsten vorkommenden Gewicht von 1 kg etwa 8 cm und bei dem grössten von

10 kg etwa 4 cm, schwankte also um 4 cm. Die Schwankungsbreite ist nicht sehr gross, darum dürfte die in dieser Ungleichheit liegende Fehlerquelle nicht sehr bedenklich sein. Sie hätte sich vermeiden lassen bei Verwendung von piëzoelektrischen Einrichtungen, wie sie z. B. BUYTENDIJK zur Messung des Seitendrucks benutzt hat, die aber leider kostspielig sind.[1] Der Druck, den die Versuchsperson auf die Handgriffe ausübte, konnte vom Versuchsleiter ohne weiteres an der Skala der Wage abgelesen werden. Natürlich war es der Versuchsperson nicht gestattet, selbst Kenntnis von den Druckwerten auf der Skala zu nehmen.

Es wurden nun Gewichte, die zwischen 1 und 10 kg variierten, gehoben und zwar in zufälliger Reihenfolge, sodass sich die Versuchsperson nicht auf eine bestimmte Ordnung der Gewichte einstellen konnte. Die Anpassung der Spannung der hebenden Hand an die Grösse des Gewichts musste also in jedem einzelnen Fall erneut erfolgen. Den angeführten Mittelwerten liegen 12 Hebungen für jedes Gewicht zugrunde. Die Versuchsperson wurde dahin instruiert, den Handgriff so zu umfassen, dass die Gewichte sich voll in der Reibung zwischen ihm und der Hand auswirken konnten.

Die Versuche sind mit 5 Versuchspersonen (Vp) durchgeführt worden. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die arithmetischen Mittelwerte sind unter Am angeführt. Die mittleren Variationen sind berechnet, aber der Raumersparnis wegen nicht in der Tabelle aufgenommen worden. Sie halten sich innerhalb der normalen Grenzen. Die Differenzen zwischen je zwei aufeinanderfolgenden Werten von Am findet man unter d_1. D_1 ist der Durchschnitt aller Werte d_1. Das wichtigste Resultat der Versuche ist, dass eine gute Angepasstheit des Seitendrucks an die Grösse des gehobenen Gewichts besteht. Die Am-Werte nehmen fast durchgängig von 1 bis 10 kg regelmässig zu, regelmässig in dem Sinn, dass jedem Wert ein grösserer folgt. Wie unten zu zeigen sein wird, liegt die Griffstärke immer sehr wesentlich über der

[1] F. J. J. BUYTENDIJK, Die Abstufung der willkürlichen Muskelspannung. Commentationes, Vol. IV. Nr. 13. Pontifica academia scientiarum 1940.

Tabelle 1.

	G	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 kg	
Vp.E	Am	1275	2000	2690	3042	3579	3925	4583	4713	5129	5650 g	
	d1	725	690	352	537	346	658	130	416	521		D1 = 486 g
	min	650	1250	1350	1800	2245	2585	3095	3350	3650	4100	
	d2	600	100	450	445	340	510	255	300	450		D2 = 383
	d3	625	750	1340	1242	1334	1330	1488	1363	1479	1550	D3 = 1250
Vp.D	Am	626	1250	1658	2329	2812	3412	3487	4720	4675	5662	
	d1	624	408	671	483	600	75	1233	−45	987		D1 = 559
	min	495	1100	1500	2000	2300	2715	3285	3540	4350	5250	
	d2	605	400	500	300	415	570	355	810	900		D2 = 506
	d3	113	150	158	329	512	687	202	1180	325	412	D3 = 410
Vp.H	Am	804	1379	1817	2458	2912	3745	3554	4362	4563	5037	
	d1	575	438	641	454	563	79	808	301	474		D1 = 481
	min	600	1150	1600	2100	2350	3030	3420	3925	4360	4750	
	d2	550	450	500	250	680	390	505	435	390		D2 = 461
	d3	204	229	217	358	562	445	134	437	203	287	D3 = 308
Vp.S	Am	1291	1670	2110	2287	2933	2817	3212	3491	4029	4546	
	d1	379	440	177	646	−116	395	279	538	517		D1 = 362
	min	650	1250	1350	1600	2625	2550	2950	2840	3160	3795	
	d2	600	100	250	125	−75	400	−110	320	635		D2 = 349
	d3	641	420	760	687	308	267	262	651	869	751	D3 = 562
Vp.G	Am	687	1388	1366	2071	1992	2792	2500	3792	3708	4475	
	d1	701	−22	705	−79	800	−292	292	−86	767		D1 = 310
	min	650	1200	1150	1350	1750	2350	2250	3150	3250	3950	
	d2	550	−50	200	400	600	−100	1000	100	700		D2 = 367
	d3	37	188	216	721	242	442	250	642	258	525	D3 = 352
	D4	937	1537	1928	2439	2846	3284	3467	4216	4421	5074	DI = 440
	Min	609	1190	1390	1770	2254	2646	3000	3361	3754	4369	DII = 415
	D5	328	347	538	667	592	636	467	855	627	705	

minimal erforderlichen, darum ist es keineswegs eine Selbstverständlichkeit, dass der Seitendruck in der angegebenen Weise mit dem gehobenen Gewicht zunimmt. Dies gilt um so mehr, als ja jede Hebung unabhängig von jeder andern erfolgte und als sich die einzelnen Versuche über eine grössere Reihe von Tagen verteilt haben. Also fast in jedem einzelnen Fall hat sich der Tonus der Hand dem Gewicht in angemessener Weise angepasst. Man hätte sehr wohl eine gewisse Unregelmässigkeit des Seitendrucks erwarten können, und doch ist es unter 45 möglichen Fällen im ganzen nur 6 mal eingetreten, dass einem grösseren Gewicht ein kleinerer Seitendruck zugeordnet ist als dem ihm unmittelbar vorhergehenden kleineren. Von diesen 6 Fällen entfallen nicht weniger als 4 auf Vp. G. Lässt man diese Vp aus, die sich auch sonst als unstabil erwiesen hat, so würde es unter 36 möglichen Fällen nur 2 mal vorgekommen sein, dass der Seitendruck nicht dem allgemeinen Gesetz folgt, selbst mit wachsendem Gewicht zuzunehmen. Beim Übergang von 9 zu 10 kg, wo man ein Abweichen von der Regel noch am ehesten hätte erwarten können, ist dies sogar nicht ein einziges mal eingetreten. Der Durchschnitt aller D_1-Werte D_I ist 440 g. Unter D_4 sind die Durchschnittswerte der Seitendrucke für alle Vp berechnet worden. Sie zeigen eine regelmässige Zunahme des Seitendrucks mit zunehmendem Gewicht. Unsere Resultate erlauben wohl anzunehmen, dass auch in der Praxis des täglichen Lebens die Griffstärke der jeweils an die Hand gestellten Forderung gut angepasst ist.

Berechnet man das Verhältnis zwischen den durchschnittlichen Werten D des Seitendrucks und den zugehörigen Gewichten, so erhält man folgende Wertreihe:

kg.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0,937	0,519	0,643	0,610	0,569	0,544	0,495	0,527	0,491	0,507

Sieht man von dem ersten Wert für das Gewicht von 1 kg ab, so gilt, dass im grossen ganzen der Seitendruck dem gehobenen Gewicht direkt proportional ist.

Buytendijk hat in der oben angeführten Schrift über einige Versuche berichtet, bei denen der Druck auf ein zwischen

Daumen und Zeigefinger gehaltenes Gewicht mit Hilfe eines piëzoelektrischen Kristalls bestimmt wurde. Obwohl die Versuchsbedingungen sich von den unsrigen nicht unwesentlich unterscheiden, so ist es doch von Interesse von BUYTENDIJKS Ergebnissen hier Kenntnis zu nehmen. In einer Serie von Versuchen waren den Gewichten von 300, 500, 700 und 850 g als Seitendrucke zugeordnet 230, 450, 585 und 800 g. Also auch nach diesen Versuchen wächst der Seitendruck annähernd proportional dem gehobenen Gewicht. Wenn BUYTENDIJK darauf hinweist, dass wir von der isometrischen Muskelspannung in den beiden Fingern keine oder eine sehr vage Vorstellung haben, so steht das mit unseren Erfahrungen in bestem Einklang. Wenn er aber so weit geht zu behaupten, dass beim normalen Heben von Gewichten die erheblichen Muskelspannungen in den Fingern unbewusst bleiben und trotzdem auf die Gewichtsschätzung Einfluss ausüben, so ist das nicht ganz richtig, diese Muskelspannungen werden nur nicht objektiviert.

2. Das Sicherheitsmarginal.

Niemand verwendet bei der Hebung eines Gewichtes den minimalen Seitendruck, d. h. den Druck, bei dem gerade ein Gleiten des Gewichts aus der Hand verhindert wird. Jedenfalls gilt das, solange das Gewicht nicht so gross wird, dass man das Gleiten überhaupt nur noch durch das Aufgebot der maximalen Griffstärke vermeiden kann. Diese Grenze ist ja bei unseren Versuchen längst nicht erreicht worden. Je kleiner die Beanspruchung der Hand ist, um so mehr ist es der Weisheit ihrer psychophysischen Organisation überlassen, sich durch den automatisch ausgelösten Seitendruck ihrer Aufgabe anzupassen. Je grösser diese wird, um so mehr muss der Wille eingreifen, bei der oberen Grenze muss er sich maximal anspannen.

Während bei den früher geschilderten Versuchen der Vp keine Vorschrift hinsichtlich des Seitendrucks gemacht worden war, erhielt sie nun die Instruktion, diesen bei der Hebung der Gewichte so klein wie möglich zu machen, d. h. so dass

ein Gleiten des Griffs aus der Hand eben vermieden würde. Die bei dieser Instruktion erhaltenen Durchschnittswerte sind in Tabelle 1 unter min. zu finden. Unter d3 ist die Differenz zwischen Am und min. angeführt, eine Grösse, die das Sicherheitsmarginal kennzeichnet. Die Differenzen zwischen den einzelnen aufeinanderfolgenden Werten von min findet man unter d2. Ihr Durchschnittswert ist unter D2 berechnet worden. Nur 4-mal wird d2 negativ, und von diesen entfallen 2 auf VpG. Auch der minimale Seitendruck nimmt also mit zunehmendem Gewicht ziemlich gleichmässig zu. Den Durchschnittswert von D2 findet man unter DII. Der Unterschied zwischen DI und DII ist nicht beträchtlich; das besagt, dass die Zunahme des Seitendrucks mit zunehmendem Gewicht ungefähr dieselbe ist, ob nun die Gewichte völlig frei oder mit der Absicht gehoben werden, den Seitendruck so klein wie möglich zu machen.

Der minimale Seitendruck würde sich, falls die Vpn der Instruktion völlig nachkommen würden, nur durch die Reibung zwischen dem Handgriff und der Haut bestimmen. Eine völlige Übereinstimmung wäre für die individuellen Minimalwerte aber doch nicht zu erwarten. Die eine Hand ist feuchter als die andere und hat infolgedessen eine grössere Haftreibung. Auch ändert sich ja mit der Breite der Hand die Kontaktfläche zwischen Hand und Handgriff, unter sonst gleichen Umständen entwickelt also die grössere Hand eine grössere Haftreibung. Aber man darf annehmen, dass die individuellen Unterschiede, die sich für die min-Werte ergeben haben, nicht ausschliesslich durch die Haftreibung bedingt sind. Es vermochten wohl nicht alle Vpen der Instruktion, einen minimalen Seitendruck auszuüben, gleich leicht nachzukommen. Man muss hierbei ja gegen eine tief verankerte automatisch gewordene Tonusanpassung ankämpfen.

Was die interindividuellen Unterschiede des Sicherheitsmarginals angeht, so sind diese ausserordentlich gross. Der Wert D3 erreicht bei Vp E 1250, bei Vp. H dagegen nur 308, also nur $^1/_4$ des Wertes von E. Das besagt, dass bei Vp E eine viel grössere Tendenz zur Sicherung besteht. Was die

normalpsychologische Bewertung des Sicherheitsmarginals angeht, so dürften folgende Erwägungen am Platz sein. Man wird wohl sagen dürfen, es sei zweckmässig, wenn der Griff weder ein zu hohes noch zu niedriges Marginal einzuhalten versucht. Liegt es sehr hoch, so gibt der Organismus unnötig Kraft aus, liegt es sehr niedrig, so besteht die Gefahr, dass eine Arbeit mit einem Instrument misslingt, weil die Handzange bei plötzlicher unvorhergesehener Mehrbelastung unzuverlässig arbeitet. Wo allerdings das Optimum zwischen den beiden Extremen liegt, ist einstweilen schwer zu sagen. Was die intraindividuelle Streuung des Sicherheitsmarginals angeht, so darf ein kleinerer Wert als Zeichen grösserer individueller Stabilität angesehen werden als ein zwischen grösseren und kleineren Werten hin- und herschwankendes Marginal. Es spricht für eine gewisse Ausgeglichenheit, wenn ungefähr dasselbe Marginal für alle Gewichte beibehalten wird, wie das für Vp E der Fall ist. Als Unstabilität der Persönlichkeit dürfte es zu deuten sein, wenn das Marginal, wie bei VpG, bald gross, bald klein ist.

Das Heben eines Gewichts ist ja ein trivialer Arbeitsvorgang. Wie steht es mit der Anpassung des Druckes der Hand und wie mit dem Sicherheitsmarginal, wenn ein komplizierter Arbeitsprozess zu leisten ist, der sich über einen längeren Zeitraum erstreckt? Man denke an die minutiöse Arbeit der Hand des Uhrmachers, an Leistungen der Hand bei Operationen des Chirurgen. Manche Zahnärzte sind wegen ihrer leichten Hand beliebt, offenbar ist bei diesen die Beziehung zwischen Anpassung des Tonus und freier Arbeit besonders glücklich. Hier gilt es Fragen, die für den Psychotechniker von Interesse sind, der sich mit der manuellen Geschicklichkeit beschäftigt.

Beim Schreiben hält die Hand den Federhalter mit einem Seitendruck, der individuell sehr wechselt. Wer druckkräftig schreibt, dürfte mit grösserem Seitendruck arbeiten als wer eine Fadenschrift liefert. Der Schreibdruck hängt aber nicht nur von dem intendierten Druck gegen die Schreibfläche ab, von der Druckspannung, sondern wie Pophal ausgeführt hat, auch von der Dauerspannung, d. h. von der etwaigen Verstei-

fung der am Schreibakt beteiligten Muskeln des Arms. Die Dauerspannung ist eine Gespanntheit, ihr Gegensatz ist die Schlaffheit. Dauerspannung und Druckspannung überlagern sich. Man kann wohl annehmen, dass der Seitendruck, der nicht selbst Versteifungsphänomen ist, in einer gesetzmässigen Beziehung zur Versteifung der sonst am Schreiben beteiligten Muskeln steht. Nach POPHAL lässt sich in der Schriftanalyse trennen, was mit der Druck- und was mit der Dauerspannung zusammenhängt.[1] Die Druckspannung gibt nach POPHAL einen Masstab der Weltverbundenheit, Versteifungsspannung weist auf Ichgebundenheit.

Überall im Leben begegnen wir Einrichtungen, die dem Prinzip des Sicherheitsmarginals Rechnung tragen. Der Baumeister begnügt sich nicht mit einfacher Haltfestigkeit und rechnet mit Überbelastungen, die de facto nie erreicht werden. Ebenso tut dies der Brückenbauer, der Aufzugkonstrukteur. In der Physiologie hat sich CANNON eingehend mit den Einrichtungen beschäftigt, über die der menschliche Leib verfügt, um sich gegen Überlastungen zu sichern.[2] Man kommt zur Not im Leben auch mit einem funktionsfähigen Auge, Ohr, mit einer funktionsfähigen Niere zu Recht. Die Überschreitung des Minimalseitendrucks bei Gewichtshebungen ist einer der Fälle, die um beliebig viele andere vermehrt werden könnten, in denen eine motorische Leistung durch ein die untere Grenze überschreitendes Marginal gesichert wird. Doch begrenzt sich die Verwendbarkeit des Prinzips des Sicherheitsmarginals keineswegs auf das motorische Gebiet, es ist auf fast jede unserer Verhaltensweisen anwendbar. Um welche seelische Leistungen es sich auch handeln möge, immer muss ja bei der Erreichung eines Zieles eine untere Grenze nicht nur erreicht, sondern überschritten werden. Um wieviel, das ist eine individualpsychologische Angelegenheit. Der eine wagt sich mit dem gerade ausreichenden Minimum von Kenntnissen ins Examen, der andere geht in der Bemühung um Sicherung eines guten

[1] R. POPHAL, Zur Psychologie der Spannungserscheinungen in der Handschrift. Zeitschrift für angewandte Psychologie und Charakterkunde.

[2] WALTER B. CANNON, The Wisdom of the Body. London 1932.

Prüfungsresultats viel zu weit. Der nervöse Charakter im Sinne ALFRED ADLERS erschöpft fast seine Kräfte in der Konstruktion von sichernden Schutzwällen. Dem Experiment ist sehr wohl die Messung der Sicherheitsmarginale auf den verschiedensten Gebieten der Psychologie zugänglich. Von hier aus lässt sich auch eine Bereicherung der Typenlehre erwarten.

3. Beobachtungen an einem physikalischen Modell.

Es wurde oben darauf hingewiesen, dass es für eine Vp nicht ganz leicht ist, der Instruktion nachzukommen, Gewichte mit kleinstem Seitendruck zu heben. Um darüber Klarheit zu gewinnen, wie es mit dem minimalen Druck steht, der für die Gewichtshebung auf grund von physikalischer Reibung nötig ist, wurde folgender einfache Apparat konstruiert.

Ein quadratisches Brett von 15 cm^2 wird an einer Tischkante senkrecht befestigt. Diesem Brett gegenüber wird ein gleich grosses an 2 Schienen aufgehängt, die am oberen Rande des festen Brettes angebracht sind. Das lose Brett kann mit Hilfe folgender Einrichtung gegen das feste gepresst werden. In der Mitte der Seiten des losen Brettes sind zwei Schnüre befestigt, die durch Löcher in dem festen Brett und dann über Rollen laufen. Hängt man an die losen Enden dieser Schnüre ein Gewicht g, so presst dieses das lose Brett gegen das feste und zwar um so stärker, je grösser das Gewicht genommen wird. Zwischen die beiden Bretter, die wir wegen der Funktion, die sie mit der Hand teilen, als Griffbretter bezeichnen wollen, wird ein drittes etwa 10 cm breites geschoben. An dieses Zwischenbrett, das dem Handgriff bei den Gewichtsversuchen entspricht, werden vermittels eines Hakens die G von 1 bis 10 kg gehängt, und es wird nun derjenige Druck bestimmt, der auf das bewegliche Brett ausgeübt werden muss, damit das Rutschen der G gerade verhindert wird. Man unterscheidet in der Physik bekanntlich Haft- und Gleitreibung. Unsere Messung bezog sich in Analogie zu dem, was auch für die Experimente mit minimalem Druck gilt, auf die Haftrei-

bung. Es wurde dabei so verfahren, dass zunächst ein zu grosses g an die Schnüre gehängt wurde, darauf wurde es nach dem Grenzverfahren verkleinert, bis G gerade zu rutschen anfing. Als Äquivalent der Haftreibung wurde dann das unmittelbar vorhergehende etwas kleinere g genommen. Je nach der Oberflächenrauhigkeit der Griffbretter und des Zwischenbrettes erhält man natürlich bei den Versuchen sehr verschiedene Werte für die Haftreibung. Nach einigem Probieren wurde das Zwischenbrett auf beiden Seiten mit Filz von einem bestimmten Typ bekleidet und eine der Flächen des Zwischenbrettes mit mittelrauhem Sandpapier. Unter diesen Umständen war die Haftreibung so gross, dass man für die Zunahme von G um je 1 kg den Druck von g jedesmal um etwa 400 g steigern musste. Um so viel ungefähr (DII = 415 g) nahm ja nach Tabelle 1 der minimale Seitendruck durchschnittlich zu, wenn G um je 1 kg erhöht wurde. Mit dieser Anordnung ergab sich der aus Tabelle 2 hervorgehende Zusammenhang zwischen Zunahme von G und g. DIII bezeichnet die Differenz zwischen je 2 aufeinanderfolgenden Werten von g. Wir haben in die Tabelle des Vergleichs wegen auch die Werte von Min aus Tabelle 1 aufgenommen, sowie unter Dm die Differenzen zwischen 2 aufeinanderfolgenden Werten von Min hinzugefügt.

Tabelle 2.

G	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Min	609	1190	1390	1770	2254	2646	3000	3361	3745	4369
Dm	581	200	380	484	392	334	361	384	624	
g	420	850	1300	1750	2125	2550	2925	3325	3750	4175
DIII	430	450	450	375	425	375	400	425	425	

Unser kleiner Apparat funktionierte nicht ganz fehlerfrei, sonst würden die unter DIII aufgeführten Werte eine bessere Übereinstimmung zeigen. Aber auch so erlauben sie wohl den Schluss zu ziehen, dass die Haftreibung, die eine Verschiebung von G verhindert, diesem direkt proportional ist. Man darf also wohl annehmen, dass die Abweichung von diesem Gesetz,

die in den Werten von Dm zum Ausdruck kommt, durch andere als rein physikalisch bedingte Faktoren der Reibung, d. h. durch zufällige Schwankungen in der Griffstärke über den minimalen Druck hinaus bedingt sind.

4. Tonus und Objektivierungsvorgang.

Wenn man ein Gewicht in der gewöhnlichen Weise hebt, so passt sich den obigen Versuchen zufolge der Tonus der Hand als Seitendruck in unmittelbarer Weise dem gehobenen Gewicht an. Man könnte von einem dem Gewicht adäquaten Tonus sprechen. Buytendijk hat die Vermutung ausgesprochen, dass auch z. B. bei Täuschungen wie der Charpentierschen[1] die Fehlleitung der Tonusinnervation mit im Spiele ist. Ob diese Vermutung zutrifft, kann man dadurch prüfen, dass man in besonderen Versuchen den adäquaten Tonus durch einen andern ersetzt, dass man also diese sonst kovarianten Grössen von einander loslöst. Das kann auf folgende Weise geschehen. Die Gewichte werden an Hanteln gehoben, auf die ein variierbarer und messbarer Druck ausgeübt werden kann. Eine Hantel besteht wie bekannt aus zwei Teilen, zwischen denen sich eine Anzahl Federn befinden, die die beiden Teile voneinander getrennt halten. Je grösser der Druck wird, den man auf die beiden Hantelbacken ausübt, um so kleiner wird der zwischen ihnen liegende Abstand. An der Oberseite der Hantel (Bild 2) wird ein Berührungskontakt angebracht, der aus einer Metallplatte an der einen Backe und einem verschiebbaren Metallstift an der andern besteht. *Der Metallstab* ist geeicht, sodass man an ihm für jede Einstellung, bei der er gerade Kontakt mit der Metallplatte hat, den auf die beiden Hantelstücke ausgeübten Druck ablesen kann. Durch den Kontakt wird ein Strom geschlossen, der eine kleine Lampe aufleuchten lässt. Die Vp wird dahin instruiert darauf zu achten, dass die Lampe während des ganzen Hubvorganges brennt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die Vp wirklich dauernd den vorge-

[1] Charpentier zeigte, dass von zwei Körpern, die dieselbe Gestalt aber verschiedenes Gewicht haben, der kleinere bei der Hebung schwerer erscheint.

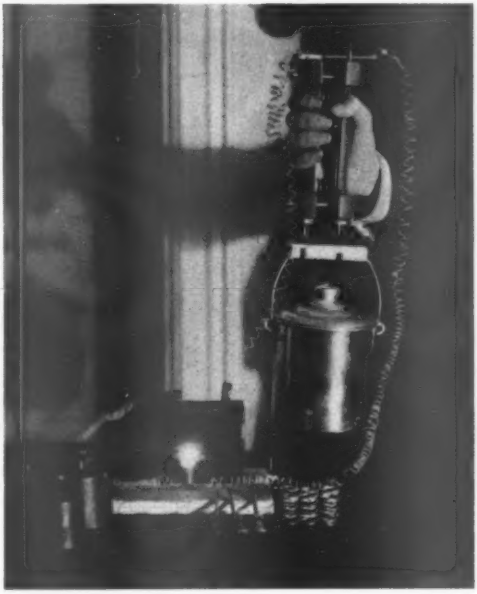


Bild 2.

schriebenen Seitendruck auf die Hantel ausübt. Man muss damit rechnen, dass der wirklich ausgeübte Druck *etwas* grösser ist als der eingestellte.

Die Vergleichsgewichte V an der Hantel mit variierbarem Druck wurden immer mit der rechten Hand und an zweiter Stelle gehoben, das konstante Grundgewicht G — auch dies natürlich an einer Hantel — mit der linken Hand und an erster Stelle (Bild 3). Der Seitendruck S für G wurde ins Belieben der Vp gestellt. V wurde nach der Grenzmethode G gleich gemacht. In Grundversuchen wurde ermittelt, mit welcher Sicherheit überhaupt eine Gleichung zwischen 2 an Hanteln gehobenen Gewichten hergestellt werden kann, wenn der Seitendruck sowohl für G wie für V der Vp völlig überlassen bleibt. Man muss die in diesen Grundversuchen erhaltenen

Bild 3.

Werte zum Vergleich für die Werte nehmen, die bei variablem Seitendruck erhalten werden. Was diesen angeht, so betrug er in einer ersten Serie von Versuchen (Tabelle 3) abwechselnd 2, 5, 8, 12 und 20 kg. In einer andern Serie von Versuchen, (Tabelle 4) die aus bestimmten Grunden später durchgeführt wurden, betrug er 3 und 8 kg und schliesslich wurde die Vp instruiert, den grösstmöglichen Druck auszuüben. Es erfolgt hier eine sehr summarische Mitteilung der Versuchsresultate,

Tabelle 3

G	V (Grund-versuch)	V (variabler Seitendruck)				
		2	5	8	12	20 kg
0,5 kg	0,525 kg	0,550	0,513	0,524	0,521	0,525
1,0 »	0,988 »	0,960	0,911	0,998	0,911	1,000
1,5 »	1,455 »	1,396	1,394	1,422	1,444	—
2,0 »	1,590 »	1,513	1,575	1,451	1,543	1,516

Tabelle 4

G	(V Grund-versuch)	V (variabler Seitendruck)		
		2	8	maximal
0,5 kg	0,447 kg	0,528	0,596	0,727
2,0 »	1,749 »	1,888	2,014	2,278
5,0 »	3,847 »	4,089	4,400	4,529

indem in Tabelle 3 die Durchschnittswerte für 5, in Tabelle 4 die Durchschnittswerte für 3 Vpen mitgeteilt werden.

Wie schon gesagt, muss man bei der Entscheidung der Frage, ob und in welcher Weise der Seitendruck die Einschätzung eines Gewichtes beeinflusst, von den beim Grundversuch erhaltenen Werten ausgehen. Was diese Werte in Tabelle 3 angeht, so liegen die Differenzen zwischen G und V für 0,5, 1,0 und 1,5 innerhalb der Grenzen, mit denen man im allgemeinen bei der Einstellung auf Gleichheit zwischen zwei zweiarmig gehobenen Gewichten rechnen kann. Für 2,0 ist die Differenz auffällig gross, grösser als man nach den vorliegenden Untersuchungen über die Unterschiedsempfindlichkeit für gehobene Gewichte eigentlich erwarten würde. Sie muss mit den Fehlern zusammenhhängen, die sich aus der Raum- und Zeitlage ergeben.[1] Was die Differenzen zwischen G und V im Grundversuch angeht, so kann und braucht auf ihre Erklärung hier nicht eingegangen werden. Wir müssen die V-Werte des Grundversuchs einfach zum Ausgangspunkt für die weiteren Betrachtungen nehmen. Es ergibt sich dabei folgendes. Für G 0,5 wird V mit variablem Seitendruck einmal etwas grösser, dreimal etwas kleiner und einmal gleich gross. Für G 1,0 sind die Werte von V zweimal etwas grösser und dreimal etwas kleiner. Für G 1,5 sind alle vier V etwas kleiner und ebenso sind für G 2,0 alle 5 V etwas kleiner. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Änderungen von V und dem zunehmenden Seitendruck ist offenbar nicht vorhanden. Geht man von den in

[1] G. E. MÜLLER, Die Gesichtspunkte und die Tatsachen der Psychophysik. Wiesbaden 1904.

Tabelle 3 zusammengefassten Resultaten aus, so kann man sagen: Für die Einschätzung von Gewichten von 0,5 bis 2,0 kg macht es wenig aus, ob man willkürlich an die Stelle des adäquaten Seitendrucks einen andern setzt, der sich sehr weit von dem adäquaten entfernt. Man muss sich klar machen, dass ein Seitendruck von 20 kg schon eine sehr beträchtliche Kraftanspannung fordert, dergegenüber der Kraftaufwand für die Hebung von Gewichten von 0,5 bis 2,0 kg klein ist. Die subjektive Kraftanspannung braucht also für die Objektivierung des Gewichts nicht störend zu werden. Man könnte das erhaltene Resultat auch so formulieren: die Konstanz der Gewichte bleibt auch in einem Sinnesfeld recht gut erhalten, in dem die normalen Tonusverhältnisse der Griffstärke willkürlich stark verändert worden sind.

Es bleibt noch die Diskussion der in Tabelle 4 zusammengestellten Durchschnittswerte übrig. Was die Gewichtshebungen mit maximalem Seitendruck angeht, so wurden dabei die Hanteln durch entsprechend veränderte Dynamometer ersetzt, an denen die maximalen Druckstärken abgelesen werden konnten. Die Resultate sprechen nicht für eine Erhaltung des Gewichtseindrucks bei zunehmendem Seitendruck, sondern es zeigt sich eine ausgesprochene Tendenz zur Unterschätzung des gehobenen Gewichts mit zunehmendem Seitendruck. Diese Unterschätzung wird für den maximalen Seitendruck ausserordentlich gross. Für G 0,5 und 2,0 kg besteht diese Unterschätzung nicht nur gegenüber dem V im Grundversuch, sondern sogar gegenüber dem Hauptgewicht. Für G 0,5 kg wird die Differenz 0,227 kg und für G 2,0 kg wird die Differenz 0,278 kg. Wir vermuten, dass der scheinbare Widerspruch zwischen den Resultaten, die in den beiden letzten Tabellen zusammengestellt worden sind, durch die Tatsache zu erklären ist, dass die Versuchspersonen in beiden Fällen mit verschiedenen Einstellungen an die Versuche herangegangen sind. In dem einen Fall (Tabelle 4) handelte es sich um geschulte Psychologen, in dem andern (Tabelle 3) um Individuen, die keine psychologische Schulung hatten. Es ist nicht unbekannt, dass Psychologen in Versuchen über Konstanzphänomene wie z. B. bei Farben-

konstanz, geringere Grade der Konstanz zeigen. Damit würde in guter Übereinstimmung stehen, dass auch bei den Gewichtsversuchen die Konstanz bei den geschulten Psychologen nicht so deutlich hervorgetreten ist, sondern dass sich die Nebenwirkungen des Seitendrucks stärker geltend machen. Doch sollen der Frage nach dem Einfluss der subjektiven Einstellung auf die Einschätzung von Gewichten noch weitere Beobachtungen gewidmet werden.

FROM THE EAR-, NOSE- AND THROAT-, THE PATHOLOGICAL AND THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT OF THE UNIVERSITY OF AMSTERDAM.

Some remarks on gargoylism.

By

CORNELIA DE LANGE, M. D., P. G. GERLINGS, M. D., A. DE KLEYN, M. D., and T. W. LETTINGA, M. D.

I.

Gargoylism and typus E.

By

CORNELIA DE LANGE.

In 1936 DE LANGE and WOLTRING[1] described two boys, brothers, with multiple osseous dystrophies, hepatosplenomegalia and mental deficiency under the heading of typus E, this letter being the initial of their family name. Later on the younger of the brothers proved to be not actually backward, but severely handicapped by his deafness and by a troublesome character.

The habitus of these boys bore a striking resemblance to gargoylism, but the sella turcica was not enlarged and the clouding of the cornea and the dorsolumbar kyphosis were lacking. So the writers were not sure of their cases being genuine gargoylism and chose the non-committal name of typus E.

ELLIS, SHELDON and CAPON[2] in their interesting article lay particular stress upon the symptom of the corneal opacity, and

[1] CORNELIA DE LANGE and L. WOLTRING. Acta Pædiatrica. Vol. 19, fasc. 1. 1936.

[2] R. W. B. ELLIS, W. SHELDON and N. B. CAPON. Quarterly Journal of Med. N. S. Vol. 5, No. 17. Jan. 1936.

so do HELMHOLTZ and HARRINGTON[1], this being in their opinion the most essential trait in the picture. It is true, that COCKAYNE[2] has described two brothers with gargoylism without corneal opacity. One of them had a kyphosis in a minor degree, the other had not. The boys were still living when COCKAYNE's publication appeared, so we cannot be quite sure of the correctness of the diagnosis.

Medical literature has listed the cases of DE LANGE and WOLTRING under the heading of gargoylism (e. g. HUSLER in the Ergänzungsband of PFAUNDLER-SCHLOSSMANN's Manual 1942 and DE RUDDER[3]) and they themselves also inclined to this view. The following up of their cases, however, has proved, their original reservation to be well founded.

The number of anatomo-pathological investigations of gargoylism is very limited (TUTHILL[4]; ASHBY, STEWART and WATKIN[5]; AEGERTER and KRESSLER[6]). DE LANGE[7] was able to make a detailed examination in a typical case and found in the brain lipoid-containing nerve cells, closely resembling those in juvenile amaurotic idiocy, the staining qualities of the lipoids being different, however, from those in TAY-SACHS's disease. For this reason and on account of some other differences, she is of opinion, that gargoylism belongs to the lipoidoses without being identical with the disease of TAY-SACHS-NIEMANN-PICK. As for the staining qualities of the infiltrating substance her findings were almost the same as those of AEGERTER and KRESSLER, but differed from those of ASHBY, STEWART and WATKIN. She expects that as our knowledge increases, subgroups will probably be differentiated

[1] H. F. HELMHOLTZ and E. R. HARRINGTON. Am. J. D. Ch. *41*. 793. 1931.

[2] E. A. COCKAYNE. Proceedings of the Royal Soc. of Med. Sect. f. the Study of Disease in Children. *30*. 101. 1936.

[3] B. DE RUDDER. Zeitschrift f. Kinderhk. *63*. 407. 1942.

[4] C. R. TUTHILL. Arch. Neur. *32*. 198. 1934.

[5] W. R. ASHBY, R. M. STEWART and J. M. WATKIN. Brain *60*. II. 1937.

[6] E. E. AEGERTER and R. J. KRESSLER. Journ. of Pediatrics. *12*. 579. 1938.

[7] CORNELIA DE LANGE. Psy. en Neur. Bladen. 1942. N. 1. a. 2.

within the entity of gargoylism in the same way as in glycogen-disease, in which MASON and ANDERSON[1] have already laid down the characteristics of five sub-groups.

In the case of HÄSZLER[2] a piece of the radius was taken during life. No anomalies could be found.

Recently KNY[3] published a detailed investigation of a clinically and röntgenologically typical case of gargoylism in a girl six years old. The osseous system showed the chondrodystrophia with hypoplastic growthtendency of KAUFMANN and thus the osseous dystrophies could be explained. Unlike SCHMIDT[4] he did not find any piling up of lipoids in the cartilage. The liver revealed the histological aspect of an incipient cirrhosis. (In her case also DE LANGE found cirrhotic patches besides vacuolization of the parenchyma). In the more central parts of the liver KNY stated a considerable dissociation of livercells and wide spaces of DISSE. The major part of the parenchyma was degenerated and contained vacuoles. In staining with Sudan III (stain for neutral fat) the major parts of the liver cells took on a red hue. The SMITH-LORRAIN stain made small globules apparent. Staining for glycogen was negative. The spleen was without fat. The heart muscle showed a fatty degeneration in fine droplets. In the brain only the nerve cells were attacked. The cytoarchitecture of the cortex cerebri was unaltered. The myelin sheaths proved intact. The infiltrating substance in the nerve cells showed a faint red hue with Sudan and Scharlachrot. Special stains for lipoids revealed a small quantity of lipoids. Different parts of the brain were attacked in a regional distribution; the pathological findings were most marked in the brainstem, in the zona reticularis of the substantia nigra, in the thalami optici, in the frontal lobes and in the spinal cord. In DE LANGE's case the distribution was not uniform. She found the olives and the accessory olives only slightly attacked, the

[1] H. H. MASON and DOROTHY H. ANDERSON. A. J. D. Ch. *63*. 795. 1941.
[2] E. HÄSZLER. Monatsschrift f. Kinderhk. *80*. 271. 1939 and *86*. 96. 1941.
[3] WALTER KNY. Zeitschrift f. Kinderhk. *63*. 366. 1942.
[4] M. B. SCHMIDT. Zentr.bl. f. Pathologie *79*. 113. 19.

same held true for the nuclei pontis and the cortex of the occipital lobes. On the contrary, the nerve cells of the frontal convolutions, of the motory and sensory cortex-areas and of the parietal lobes were severely damaged, also the nerve cells in the anterior horns of the spinal cord. The striate bodies and the globi pallidi held a middle position. Some of the PURKINJE cells of the cerebellum were severely damaged. Somewhat hesitatingly, not toto corde, as it appears to the reader, KNY advocates the identity of amaurotic idiocy and gargoylism.

We must now return to the typus E.

The elder of the two boys died in 1942 at the age of 19. In 1936 his past history ran as follows: boy, aged 14, birth normal, walked at a year, but after a short time left off walking and standing. Near the end of the second year the abdomen rapidly became protuberant. He resumed walking, when 2 1/2 years old. Two years later attacks of somnolence occurred of 3 to 5 days duration, followed by headache and vomiting. Enuresis nocturna appeared at the age of six. The boy was not able to follow the lower school and was transferred to a school for mental defectives. The attacks of somnolence ceased at the age of 7 1/2 and did not return. In 1932 he was operated for an imbilical hernia. It cannot be stated with certainty, when the retardation of growth set in, probably in the patient's second year. So far as the mother is able to recollect, the boy showed a certain stiffness in both arms. There was a chronic otitis media for several years.

On examination (1936). Length 1.19 m (— 31 cm), weight 40 kg (— 1.5 kg). Dysproportionate dwarf of unwieldy build. Slight dolichocephaly; greatest circumference of the head 54 cm, no ridges, no bossing. Sutures and fontanelles closed. No hypertelorism. The features are without relief. Lips thick, nose broad, eyebrows thick and bushy, hair of the scalp thick and dry. Corneae clear, fundus oculi normal. The boy wears glasses for myopia. Limbs of coarse and broad build, hands short and thick, somewhat stiff and with limitation of movements. The patient cannot clench his fist. On both hands the little finger is incurved toward the direction of the radius. The fingers are in flexion-contracture, the interphalangeal articulations slightly swollen. The nails have watchglassform. There is a marked limitation of movements in the shoulder joints, movements being only possible with co-operation of the shoulderblades. If a hand be laid on the boy's shoulder cracking of the joint can be felt. In both elbowjoints there is a flexion-contracture and the rotation is slightly limited. Thorax symmetric with wide lower aperture.

Fig. 1.

No findings in the lungs. The heart dulness is normal on percussion, but over the ictus cordis a systolic murmur with accentuation of the second pulmonary sound is heard.

Abdomen enlarged, circumference 65 cm. The liver is very large, reaches to 1 à 2 cm below the umbilicus, surface smooth, non-tender. The spleen can just be felt on exspiration, but on inspiration it reaches two fingerbreadths below the costal margin. The boy is mentally defective, he is shy and has an introverted nature. At the age of fourteen he was only in the third form of the school for backward children. On the contrary he is fond of simple carpenting and drawing. (Fig. 1.)

Neurological symptoms are lacking.

Bloodcount. Hgb. 90 %. R. B. C. 4 750 000. W. B. C. 7 300. Platelets 290 000. Sed. rate 1st hour 2 mm, 2nd hour 4 mm Eosinophils 1, polymorphs 49.5, lymphocytes 45.5, mononuclears 4 %. No hypersegmentation of the polymorphs, no toxic granules. Urine nothing abnormal; in particular no aceton in the morning portion. TAKATA-ARA's reaction negative. HYMANS VAN DEN BERGH direct negative, indirect a trace of bilirubin. Galactose-tolerance test (40 g per os): the blood galactose exceeds the normal limit of 40 mg % and the excretion of the galactose is lengthened.

Radiological examination. Marked dolichocephaly, sella turcica normal. No impressiones digitatae. Occipital bone somewhat thin. Sutures without anomalies.[1] In the elbowjoints the proximal parts of radius and ulna are broad and coarse, especially the capitulum radii. Metacarpals and phalanges abnormally broad and stunted. The capitula of the first phalanges on both sides much deeper indentated than normal.

[1] As in this patient afterwards a diagnosis of craniostenosis and closed sutures was made, we have again examined the radiogram of his skull. There proved to be only a lateral view, the sella was certainly not enlarged at that time, the coronar suture is distinct, the lambdoid is less so.

Slight retardation of the ossification of the carpals not as to number, but as to size. The distal parts of radius and ulna also broad and coarse.

At the age of 19 the patient was admitted to the oto-rhino-laryngeal clinic of the W-Hospital, where the following status is taken.

II.

Otological and laryngological findings.

By

P. G. GERLINGS and A. DE KLEYN.

The patient was admitted to the Otolaryngological Clinic on April the 4th, 1941, as he did not get sufficient air and became very short of breath especially when bicycling. His voice should also have changed, while at a distance an inspiratory stridor was perceptible.

The patient had already been under policlinical treatment since 1931. In 1933 an adenotomy was performed. The clinical history of 2.9 1931 said: on the right side the whispered voice is not heard, on the left at a distance of 0.5 m. Lower tone limit bilaterally at 24 d. v., upper tone limit 18 000 respectively 19 000 d. v. (Monochord). RINNE positive on both sides, SCHWABACH shortened, WEBER no lateralization.

From the family history it appeared that both parents were healthy and heard well, 2 children had also a good hearing, but one brother (acoustic examination see history), the great-grand-mother on the father's side and three aunts of this latter were dull of hearing. Acoustic examination: both tympanic membranes were normal. In the beginning no exact examination with tuning forks was possible owing to the peculiar negativistic psychological condition of the patient. When he felt more at home in the clinic this examination could be performed much better. Then we found:

	Conversational voice	Lower tone limit	Upper tone limit (Monochord)	C^5 (normal 30")	RINNE	SCHWABACH	WEBER
16.12. 1941	Ad: ad conch.	32	17 000	7"	+	shortened	→ L
	As: 20 cM	32	20 000	12"	+	shortened	

The examination of the 11-years old brother gave the following result:

	Whispered voice	Lower tone limit	Upper tone limit (Monochord)	C^5 (normal 30″)	RINNE	SCHWABACH	WEBER
12.12.	Ad: ad conch.	16	13 000	10″	+	shortened	no latera-
1941	As: ad conch.	16	12 000	13″	−	shortened	lization.

Therefore, as well in 1931 (see previous history) as in 1941 the acoustic condition of our patient showed the picture of a labyrinthine diminished hearing.

A *vestibular examination* of the patient could not be performed as he died suddenly after a bronchoscopy.

His brother, however, showed quite normal responses resulting from stimulation of both vestibular apparatus.

Rhinoscopia anterior: no disturbances.

Rhinoscopia posterior: did not succeed in consequence of the patient's thick tongue.

Where, owing to the same reason, the indirect laryngoscopy had not succeeded, the direct method was used which gave the following result: on the left vocal cord an irregular papillomatic swelling was found which was partly removed. The pathologist (dr SCHOLTE) reported that the specimen removed for examination consisted of a piece of the vocal cord, covered with pavement epithelium under which cartilage was found. Slight edema was also present.

On 6.12 a bronchoscopy was performed under evipan narcosis. The left vocal cord was still thickened. For the rest the glottis was passed easily by the tube. The distance to the bifurcation was very short. The carina was abnormally thick which seemed to be caused by a swelling of the mucous membrane at the entrance of the left main bronchus. This was the reason why this bronchus was only partly visible. The right main bronchus showed a normal picture.

Another speciment was removed from the left vocal cord. This time microscopical examination proved that the vocal cord was covered with cylindric epithelium; only at one place pavement epithelium was present; in the depth sometimes cartilage, sometimes chondroid or mucoid alteration of the connective tissue was found. It was the same picture as known in cases of tracheopathia chondroosteoplastica.

On 18.12 the patient refused to stay in the clinic any longer and went home.

In Februari he was readmitted as the stridor had become worse. Bronchoscopy under evipan narcosis was carried out and showed a thickening of the posterior wall of the trachea just beneath the glottis. The trachea itself seemed to be narrowed. This time the right main bronchus was easily exposed; a lumen image of the left main bronchus was again not obtainable in consequence of the thickened carina. A

portion of the carina was removed for microscopical examination. The pathologist (dr. SCHOLTE) reported: The removed tissue consists of connective tissue with nerve fibres and fat. A diagnosis cannot be made.

The bronchoscopy was repeated on the 3rd of March under evipan narcosis. The trachea was still narrowed by the swelling of its mucous membrane so that even the bronchus-tube for women could pass only with difficulty. A portion both of the carina and of the posterior tracheal wall was removed for microscopical examination. Directly after the bronchoscopy the breathing stopped suddenly and although a tracheotomy was immediately performed and the tube was again inserted, the heart soon stopped beating. Subcutaneous injection of lobeline and of adrenalin into the heart had no result. A part of the mucous membrane of the larynx and of a part of the trachea were removed directly after death for microscopical examination. For the complete pathological findings we refer to the communication of LETTINGA.

The microscopical examination of both ossa petrosa revealed that the scalae vestibuli and tympani were normal. In the scala tympani in the middle whorl of the cochlea a strand of connective tissue was found. In the ductus cochleae which was partly collapsed, the organ of CORTI was changed into undifferentiated cells against which the tectorial membrane was pressed. In the basal whorl the ganglion spirale showed only few ganglion cells, while an infiltration with small lymphocytes was present here. The vestibular part of the ossa petrosa showed no alterations; only the cristae ampullares were small.

Besides we found bilaterally:

1. A very incomplete pneumatisation of the mastoid process with a fibrous-hypoplastically shaped mucous membrane.
2. A focus of otosclerosis symmetrically situated beneath the basal cochlear whorl.
3. A so-called »Knorpelfuge».
4. Congestion of the vessels of the dura in the middle cranial fossa.

Moreover the right os petrosum showed dehiscences of the bottom of the tympanic cavity and of the tegmen tympani with PACCHIONIC granulations and a thickened ear-drum. On the left side a sligt catarrhal middle ear inflammation was found.

As far as we know this is the first time that is was possible to examine the ossa petrosa microscopically in a case of gargoylism. It was of great importance that a microscopical examination of the central nervous system could also be performed (see page 413).

This all makes it certain that, as far as our case is con-

cerned the serious auditory disturbances which were found during life, were due to an atrophy of the organ of CORTI and not to central auditory lesions.

III.

Pathological findings (with exception of the brain).

By

T. W. LETTINGA.

The obduction (S. 42133) was made in the pathological department (Prof. H. T. DEELMAN) 45 hours post mortem.

External examination: Cadaver of a well-nourished adolescent, short in stature, somewhat thick-set. No adipositas. Length 1.30 m, weight 39 kg. Frame large-boned. The skin is grey with a slight brown-yellowish tint, of normal thickness with good turgor. Hair on cheeks and upper lip downy. Axillary hair absent. Pubis hair practically absent. The skull is of anormal form. There is a well-marked bulge in the region of the great fontanel. Hair of the head very thick. Face coarse with thick lips and a thick tongue, somewhat protruding. Deep-set eyes. Nose, mouth and ears, as far as can be seen, without any anomalies. Eyes: conjunctivae somewhat edematous. Neck short and thick, thyroid not palpable. In the middle a wound of the tracheotomy. The chest is somewhat vaulted, short and broad; epigastric angle $\pm$ 70°. Abdomen flat. Under the navel an old scar from an operation. Anus shows no anomalies. External genitals well developed. The hands are short and broad. Nails of hands and feet have the form of watch glasses. The arms cannot be wholly extended in the elbow-joints.

Internal examination: Panniculus adiposus in the middle of the sternum 3 mm, at the navel 4 mm, pale yellow in colour. Muscles brownish-red, glassy, well developed. Diaphragm at the level of the fourth intercostal space. The liver reaches in the medioclavicular line five fingers below the costal margin, in the middle to approx. two fingers beyond the navel. Situs of heart and lungs shows no anomalies.

Thymus: 15 g, no anomalies.

Heart: 195 g. Sharply conical, well contracted. Epicardium without any anomalies. Muscle brownish-red, clear. Endocardium of left atrium diffusely thickened. Mitral valves diffusely strongly thickened and stiff, would not appear to be shrunk. The surface is smooth. The mitral valves are on the free edge strongly bulged towards the atrium and contain some small bloodvessels, which reach to about half-way

the free side. All chordae tendinae are strongly thickened and seem to be somewhat shortened. Tricuspid valves also diffusely somewhat thickened but flexible. Pulmonary valves thin. Aortic valves, especially at the free edge, also somewhat thickened, but supple. Breadth of aorta above the valves 52 mm of pulmonal artery 55 mm.

Aorta: Somewhat narrow, highly elastic. Some linear lipoid infiltration of the posterior wall.

Lungs: Only little collapsed. Some alveolar emphysema and hypostasis. On section humid, velvety, red, with many little black-red spots (aspirated blood).

Trachea and main bronchi: Trachea in antero-posterior direction somewhat flattened. Mucosa smooth, somewhat red. No narrowing of the main left bronchus at the bifurcation. At a distance of about 1 1/2 cm from the bifurcation there is a little defect caused by exploratory excision. Trachea and main bronchi contain some sanguineous mucus.

The *larynx* is narrow. Some edema of the plica glossoepiglottica and the mucous membrane of the arytenoid cartilages. On the left, somewhere about the vocal cord, there is a soft, irregular swelling of a blood-red colour with a diameter of about 1 cm. Joined with and distally of this swelling a defect in the mucous membrane of about 4 cm caused by the removal of tissue during life and after death. The left cord cannot be recognized here. Further below the right vocal cord there are some artificial defects in the mucous membrane. The corpus ossis thyreoidei and the cricoid cartilage are slit in the middle.

Thyroid: 17 g, no anomalies.

Oesophagus, stomach and intestines: no anomalies.

Liver: 1720 g. Both right and left lobe are much enlarged. The anterior margin is very obtuse. Capsule exhibits no anomalies. The surface shows large, shallow, flat, irregularly shaped dents and long fine grooves, the latter mostly running vertically. At several places the surface is finely granulated. The colour is light red-brown, locally with a more yellowish tint, the flat dents are darker. On palpation a series of varying seizes can be felt. On the whole the consistency is somewhat soft. On section the surface is wet, red-brown with a yellowish tint, with fine and coarse granulations, whereby the larger granules distinctly protrude. There is no normal acinusconfiguration.

Gall-bladder and pancreas: no anomalies. Beside the head of the latter some enlarged greyish-pink lymphnodes, on section moist and soft.

Spleen: 405 g, enlarged, of normal shape, soft, greyish-violet. Capsule with many fibrous thickenings as large as a pin's head. On section the pulpa is reddish-violet, does not protrude. Distinct trabeculae and less distinct grey Malpighian corpuscles. A little of the pulpa can be scraped off with the knife.

Adrenals: Each 3 $^1/_2$ g, small, normally shaped, without any anomalies.

Kidneys: 240 g, firmly elastic in consistency, hyperemic.

Ureters, urinary bladder and prostate: no anomalies.

Testes: If anything, rather small, but no other anomalies.

Vertebral column: The cervical vertebrae are very small. The intervertebral disks would seem to be of normal thickness. Bone marrow brown-red, shows no anomalies.

The skin of the head is very thick. The *skull* is of normal thickness and structure and shows the characteristics of scaphocephalus. There is a well-marked bulge in the region of the great fontanel. Sutura lambdoidea, sagittalis and sutura coronaris are completely obliterated. Of a part of the sutura coronaris there is only a shallow groove left. Dura mater normal.

Brain: 1 340 g, of normal shape, colour and consistency and symmetrical.

The entrance of the sella turcica is somewhat wide. *Hypophysis* is of normal size, shape colour and consistency.

The joint of the right elbow, after fixation in formalin, is sawed into slices perpendicular to an axis through both epicondyles. The structure of the bones shows on section no anomalies. The ossification does not appear to have advanced much and the ossific centre of the capitulum radii, for instance, is much too small. The cartilage on the surface of the joint is too thick. The epiphyseal lines of the epicondylus lateralis et medialis humeri are still present. Of the epiphyseal line of the trachea much still remains. The two ossific centres of the olecranon have not yet grown together nor with the ossific centre of the corpus ulnae. The epiphyseal line of the capitulum radii is likewise still present. The adjacent soft parts exhibit no anomalies.

Microscopical examination.

Hematoxilin-eosin stains unless otherwise mentioned.

Larynx at approximately the level of the left vocal cord: The boundary of the arytenoid and cricoid cartilage is irregular and not sharply defined in respect of the surroundings. The perichondrium is enlarged and shows several cartilage cells and chondroid and mucoid changes in the connective tissue, which stain red and partly violet with cresylviolet; the staining with mucicarmine is negative. Farther, at greater distance from the arytenoid, on the outerside as well as in the mucous membrane of the larynx there are areas, not clearly circumscribed, where the cells begin somewhat to resemble cartilage cells with mucoid degeneration of the hyalin connective tissue. There are no elastic fibres in this region. In the mucous membrane also rests of the epithelium, sometimes distinct-

ly stratified squamous epithelium, mucous glands, nerves and some blood. At some places proliferation of elastic fibres. The boundary of the thyroid cartilage is neither sharp. At short distance there are also chondroid changes in the connective tissue. The cartilage cells of the arytenoid and thyroid cartilage are less flattened at the periphery than usual. The interstitial substance exhibits the so-called asbestos transformation. There are relatively many cartilage cells. These contain fat droplets staining orange-yellow with Sudan III, which are not birefractory. The cells of the perichondrium of the thyroid and arytenoid cartilage have a finely granulated protoplasma often staining a pale brownish-yellow with Sudan III and containing no birefractory substances, even in a region with clear chondroid changes. On the same level in the right half of the larynx we find the same changes in cartilage and perichondrium, but no islands of cartilage or chondroid changes in the mucous membrane. Of the epiglottis the boundary between cartilage and perichondrium at several places is not sharp and the perichondrium shows chondroid changes and mucoid degeneration in the partially hyalin connective tissue. The capsules of the cartilage cells are often broad and changed into very small violet-blue granules, which are also found in the enlarged cartilage cells, where the nuclei are partially lost. The cartilage of the *trachea* and left *main bronchus* is also not sharply circumscribed, mainly on the outside and the perichondrium exhibits the same changes as in the larynx. At the place of the biopsy some granulation tissue, fibrin and slight bleeding. The mucous membrane exhibits no further anomalies.

Mitral valve and chordae are diffusely thickened. The cells are swollen and resemble locally cartilage cells. The connective tissue shows chondroid and mucoid changes as in the larynx, staining red and partially violet with cresylviolet and not with mucicarmine. Here and there calcium deposits in the form of fine granules. In the chondroid parts there are practically no elastic fibres. Locally, near the surface, some bloodvessels. Here and there some lymphocytes. The protoplasma of the swollen cells is finely granulated and stains pale brownish-yellow with Sudan III, containing no birefractory substances. On one spot in the cells much fat, that stains orange-yellow with Sudan III and is birefractory.

Tricuspid valve and chordae are diffusely thickned. Extensive mucoid and hyalin degeneration, the latter mainly at the base of the valve. Some lymphocytes are scattered mainly under the surface. At the base the connective tissue is considerably increased, with chondroid and mucoid changes. The protoplasma of the chondroid cells has often bluish granules. The adjacent heart muscle passes into this tissue without sharp boundary. Some of the muscle fibres are normal, some very atrophic with more transparent patches and very few yellowish-brown

pigment-granules at the poles of the nuclei. The transverse striation is often lacking or is barely visible. Locally the connective tissue has increased, and the muscle fibres, which often have a frayed appearance at the ends, are disappearing.

Aortic valve is diffusely thickened. Extensive mucoid and hyalin degeneration. Calcium deposits in the form of fine granules. Scattered lymphocytes, mainly under the surface, at the side of the ventricle. Proliferation and disappearance of elastic fibres. At the base of the valve chondroid changes of the connective tissue, also in the contiguous thickened endocardium of the ventricle. The swollen cells have a finely granulated protoplasma staining pale brownish-yellow with Sudan III. In the adjacent heart muscle some foci of connective tissue with cells partially swollen and some lymphocytes. The muscle fibres show alterations similar to the portion bordering on the tricuspid valve. They contain no fat. Some lymphocytes are scattered between them.

The *aorta* passes gradually into the tissue at the base of the valve, which contains some lymphocytes. Intima locally much thickened with a quantity of birefractory fat and some lymphocytes. In the adjacent parts of the media also some increase of connective tissue with lymphocytes. The connective tissue cells of the media are swollen and their protoplasma contains blue granules. Extensive mucoid degeneration of the connective tissue. In the adventitia some lymphocytes, mainly round the vessels. Farther remote from the valves no thickening of the intima. More transparent patches in the intima (edema?) and mucoid degeneration of the connective tissue. In the outmost layers some lymphocytes and leucocytes round the vessels.

Of the *wall of the left atrium* the endocardium is diffusely thickened with some hyalin and mucoid degeneration of the connective tissue. Muscle fibres brown atrophic, somewhat thin with vacuoles. Transverse striation is often absent or poorly visible. Some local increase of connective tissue. Pericardium without any anomalies.

In the *wall of the left ventricle* some mucoid degeneration of the connective tissue with a few scattered lymphocytes and leucocytes. Some portions of the heart muscle which has been fixed for over twenty-four hours in 10% formalin are tested for glycogen after the BEST-method. No glycogen could be demonstrated.

Parietal pericardium somewhat thickened.

Lung: Blood in some alveoles. Local atelectasis and emphysema. No sharp boundary between cartilage of bronchi and perichondrium.

Liver: The normal arrangement of lobules has disappeared. There is a slight cirrhosis. Large and small patches of liver-cells are separated by small partitions of connective tissue. In the enlarged interlobular spaces thin-walled capillaries and lymphocytes. Thrombosis in some of the interlobular veins. No proliferation of the interlobular bileducts.

From the central veins small partitions of connective tissue run between the liver-cells. The normal arrangement of liver-cells in cords has entirely disappeared. The cells have a foamy protoplasma with mostly an excentric nucleus, lying between thin-walled capillaries. Except for a few cells, they contain no fat. Portions not yet totally fixed over twenty-four hours in 10% formalin, still show locally much glycogen in patches. Also in the parts most poor in glycogen the protoplasma still stains partially red after the method of BEST staining. Staining on phosphatids by the method of LORRAIN-SMITH-DIETRICH yields but in a very few cells black granules.

The *spleen* shows a very slight degree of fibro-adenia. Staining on fat with Sudan III is negative. Staining on phosphatids by the method of LORRAIN-SMITH-DIETRICH yields but in a very few cells black granules.

Kidney: Hyperaemia and cloudy swelling. No glycogen (over twenty-four hours fixation in 10% formalin). Some cells of the tubules contain a small amount of birefractory fat, staining orange-yellow with Sudan III.

Thyroid: Follicles of various sizes with many small ones, lined with a layer of low cylindrical epithelium, a number of them filled with colloid. The interstitial tissue shows no anomalies. A very small amount of neutral fat in the epithelial cells.

Paraduodenal lymphnode: Hyperaemia. In the pulpa erythrocytes and leucocytes. Here and there blood-pigment. Wide lymphsinusses with erythrocytes, endothelial cells, lymphocytes and leucocytes. Proliferation of fibroblasts at some few places.

Pancreas: Marked postmortal changes, otherwise no anomalies.

Testes: Distinct spermatogenesis. Interstitial cells are present.

Adrenals: In the cells of the cortex much fat, being partially birefractory, no other anomalies.

Hypophysis: The anterior lobe is of a looser structure, as seemingly several cells have disappeared and many cells are sparingly filled with an almost colourless protoplasma. These have mostly indistinct outlines and are about the size of the acidophil cells (chromophobe cells?). This gives the impression as if there are rather few acidophil cells. These and the basophil cells have a normal appearance. At several places formation of colloid-like masses. There is some diffuse increase of connective tissue. Middle and posterior lobe show no anomalies. As the organ was totally imbedded in paraffin, an attempt was made to demonstrate phosphatides after WEIGERT-PAL. The staining was negative, however.

Tongue, thymus, stomach, mesenterium and prostate exhibited no anomalies.

Right elbow-joint: Of the ulna the epiphyseal line is somewhat irregular in thickness. In the proliferation zone on the side of the metaphysis the cartilage cell columns are well developed. Elsewhere there are mainly

small more rounded groups of swollen cartilage cells. Locally the cartilage is fibrous. Some foci of fibrous tissue in the bone marrow on the boundary between cartilage and bone. The enchondral and periosteal ossification seem to be normal, but there is little activity. The bone bars are somewhat coarser. The bone-marrow consists of fatty marrow and shows mucoid degeneration. The tendon of the M. triceps inserts at some distance from the top of the olecranon and twists itself over a short distance between the cartilage of the joint surface, which otherwise shows no anomalies. Of the humerus the epiphyseal line is of unequal thickness and at some places entirely absent. Here, on the side of the metaphysis, the cartilage cell columns are well developed, too. The cartilage is fibrous locally. For the rest the aspect is the same as described of the ulna.

Vertebral column (neck): In the proliferation zone locally well-developed cartilage cell columns. There is but little formation of bone marrow cavities and little formation of osteoid lined with flattened osteoblasts. The bone-bars are coarse. The marrow consists of red marrow. The cartilage cells reach far into the perichondrium of which the interstitial substance shows chondroid changes.

Summary of the macroscopical and microscopical investigation.

In the liver there is slight cirrhosis and an accumulation of glycogen to such an amount that we may say the enlargement of the liver is mainly due to this last fact. In the heartmuscle and the kidneys, which, like the liver, were also fixed for over twentyfour hours in 10 % formalin, no glycogen could be demonstrated. The method of LORRAIN-SMITH-DIETRICH showed only traces of phosphatids in the liver and spleen. Beside these organs, the heart muscle, heart valves, aorta, kidneys, thymus, prostate, larynx, trachea, lungs and adrenals were also examined in this way. The result was negative except for the adrenals where, at several places, numerous black granules were found in the cells.

In the spleen, beside faint signs of a chronic perisplenitis, there is a slight fibro-adenia as is often seen with a concurrent cirrhosis of liver. The enlargement might be due to the action of the same noxae, which are also responsible for the cirrhosis of the liver.

In the heart-muscle we find the signs of an acute myocar-

ditis. It is difficult to give a good explanation for the sclerotic valves with the chondroid changes. As the result of an endocarditis the aspect is more or less uncommon. Very striking, however, is the resemblance to the changes in the perichondrium and contiguous connective tissue of larynx, trachea and vertebral column (neck).

As already mentioned above the examination of the material from the larynx obtained by biopsy seemed to indicate *tracheopathia chondro-osteoplastica* (dr. SCHOLTE). Further examination of larynx, trachea and great bronchi yielded evidence in agreement with this, except, that here only cartilaginous and chondroid changes were found. In view of the slight changes this must be an initial stage. Although the alterations, as the name indicates, usually occur in the trachea, they have also been described of the larynx (FREUND[1]).

In the wall of the left main bronchus no explanation was found for the swelling observed there at bronchoscopy.

As to the right elbow joint, the presence of nearly all the epiphyseal lines of humerus, radius and ulna at an age of over $19^1/_2$ years, indicate that there is a considerable retardation in growth (see SCHINZ c. s.[2]) There is nothing anomalous as to the ossification. The cartilage of the joint surface is somewhat thick, which corresponds with the relatively small bone centres in the epiphysis.

Finally there is strong mucoid degeneration of the connective tissue in various parts of the body.

IV.

Investigation of the Brain.

By

CORNELIA DE LANGE.

The brain was examined in the neurological laboratory of the Universtity of Amsterdam (Prof. Dr. B. BROUWER).

[1] FREUND cited by HART in the manual of HENKE-LUBARSCH III/1.

[2] SCHINZ-BAENSCH-FRIEDL, Lehrbuch d. Röntgendiagnostik 4. Aufl.

Weight after being for some time in formalin, 1450 Grams. The configuration shows nothing abnormal. On both sides the central gyrus is clearly visible. Brain-stem and cerebellum are separated from the rest of the brain in the ordinary way by sections through the pedunculi cerebri and further on the cerebrum is sectioned in vertical-frontal parts. Nothing abnormal is seen.

Of the neo-cerebellum (cortex and dentate nucleus) and of the palaeo-cerebellum preparations are stained with Sudan III, after BIELSCHOWSKY, with cresyl-violet, with haematoxylin-eosin and by the BEST stain for glycogen. A considerable number of pieces of the brain-cortex are taken and the slices stained with haematoxylin-eosin and with cresyl-violet; among which the gyrus frontalis superior (auditory area). Also the dye of LORRAIN-SMITH-DIETRICH and that of CIACCIO, both for lipoids, are applied to the cortex. Slices of the striate bodies and the thalami optici are stained after NISSL and with haematoxylin-eosin. Finally that part of the medulla which contains the auditory area, is divided into halves, one being stained after WEIGERT-PAL, the other with thionin-blue.

The outcome of this investigation is entirely negative. Nowhere the nerve-cells show the faintest resemblance to those in the classic gargoylism, neither are there traces of a past meningo-encephalitis as one might suppose in view of the fact, that attacks of somnolence occurred at the age of 4 1/2.

In our case therefore, the clinical picture resembled in a large measure that of gargoylism, or dysostosis multiplex HURLER, but without the histological substratum of a lipoidosis.

In DE RUDDERS opinion gargoylism, NIEMANN-PICK's disease and that of MORQUIO belong to the same entity, which he calls phosphatids-diathesis. He opines that in gargoylism the brain lesions may exceptionally be absent, that the clouding of cornea may be lacking for a long time and need not even be obligatory. In his own words: »Wenn C. DE LANGE und WOLTRING bei der von ihnen studierten Familie Typus E die Diagnose meinen ablehnen zu müssen, nur weil trotz typischem Habitus die Hornhauttrübung fehlt, Idiotie sowie Milz-und Lebervergrösserung vorhanden sind, so kann man dem nicht beipflichten. Wie schon HUSLER vermutet, wird es sich hier lediglich um eine familiäre Variante der Dysostosis handeln. Die vorhandene Phosphatiddiathese manifestiert sich eben einmal in etwas anderer Weise, nämlich vor allem als Splenohepatomegalie».

We would wish to make the following comments; there is no disagreement as to the identity of TAY-SACHS-NIEMANN-PICK's disease. Of the morbus MORQUIO a pathological report does not exist as far as our knowledge goes. Thus every statement is premature and we are not justified in identifying gargoylism and MORQUIO's disease with each other and with the illness of TAY-SACHS-NIEMANN-PICK.

DE RUDDER is wrong in saying that in our typus E only the clouding of the cornea was lacking, for also the kyphosis and the enlargement of the sella turcica were absent, Our examination of the brain revealed no histological anomalies notwithstanding the boy being mentally backward. His deafness had a peripheral, and not a central origin and the hepato-splenomegalia was not caused by an accumulation of lipoids.

The medical literature on gargoylism describes some cases where the intellect was undisturbed as in the case of LIEBENAM[1], but at the time of this being published, the patient was still living, so nothing is known as to the condition of the brain. The same holds good for the observations of LAHDENSUU.[2] Here four children of the same parents showed gargoylism with a good intellect. Three died, there was no post mortem. LAHDENSUU would give to the illness the name of HURLER-MORQUIO's disease. As has been stated already, however, the anatome-pathology is not yet available.

If in our patient the brain had been histologically normal, though not normal as to its function, but the enlargement of liver and spleen caused by the piling up of lipoids, then one might really have drawn a parallel with TAY-SACHS-NIEMANN-PICK's disease, but in our typus E the lipoidosis was lacking.

It seems highly improbable that the accumulation of lipoids was still to be expected after the 19th year of the patients' life or that being present at a former period, it later on disappeared, although we know that in mild cases of gargoylism it may appear later.

---

[1] L. LIEBENAM. Zeitschrift f. Kinderhk. *59*. 91. 1937.

[2] S. LADENSUU. Monatschrift f. Kinderhk. *92*. 340. 1943.

If one is still inclined to class the typus E under gargoylism, than it will be necessary to distinguish within this group not only variants as to the composition of the lipoids, as appears from the chemical reactions, but also a form in which the piling up of lipoids is entirely lacking.

From a general biological point of view this fact is doubtless interesting. One might say that the macroscopical phaenotypus is present, but the microscopical is absent. Only the mild degree of cirrhosis of the liver and the rarified aspect of the hypophysiscells were present too in typus E.

FROM THE CHILDREN'S DEPARTMENT OF THE STATE HOSPITAL, OSLO.
CHIEF: L. SALOMONSEN, M. D. PROFESSOR OF PEDIATRICS.

A case of the Klippel-Feil Syndrome (Congenital Synostosis of the Cervical Vertebrae).

By

ROALD RINVIK.

The term Klippel-Feil syndrome is applied to a condition the principal symptom of which is a fusion of the cervical vertebrae of a more or less severe degree. The condition is of great variability, — from an atlanto-occipital synostosis representing the mildest form of the anomaly, to a complete fusion of all the cervical vertebrae. In the latter case the cervical vertebrae are fused into a single bony column (massa cervicalis, cervico-dorsalis).

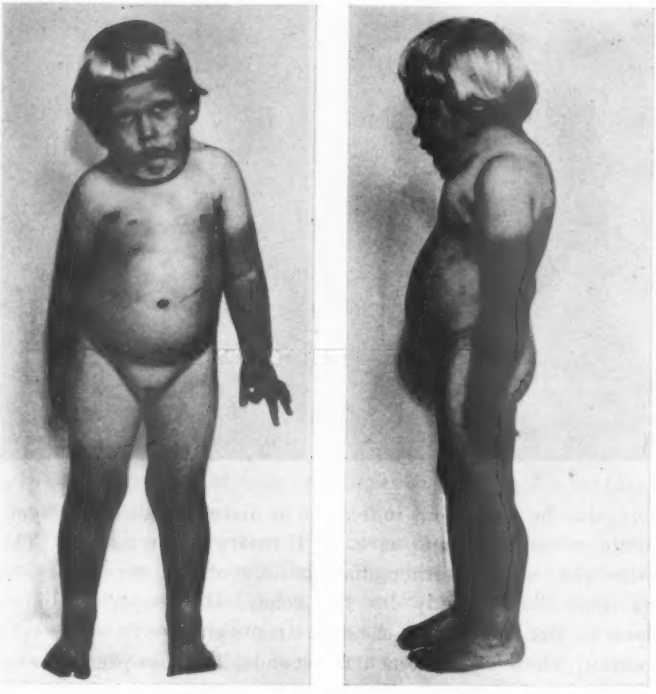
The condition is not uncommon; more than one hundred cases have been reported in medical literature, and in view of the progress in roentgen diagnosis the number of defin itely recognized cases of this anomaly is probably considerably higher than this figure. From Scandinavia JØRGØ THYGESEN, HERMAN NILSEN, T. WITH and HESS-THAYSEN have reported similar cases in the Danish literature. THYGESEN not only described such a case, but also discussed at length the literature referring to this subject. As early as 1922 A. WALLGREN published a case from Sweden, emphazising the importance of differentiating this condition from congenital muscle torticollis. In 1935 the Norwegian S. N. BAKKE published a case of this anomaly which was limited to the fusion of one intervertebral disc and its two adjacent vertebrae resulting in a block-vertebra.

Owing to the great variability of the anomaly a systematic classification is almost impossible. FEIL and DREYFUS, however,

classified the cases as follows: The extreme cases are characterized by a *numerical* reduction of the cervical vertebrae; in such cases there may even be complete abscence of the constituent parts of the cervical column, which is transformed to a stiff and bony rod. Further cases presenting only a partial fusion (block formation of the vertebrae etc.), and finally cases which apart from a more or less severe involvement of the cervical column are also accompanied by deformities in other parts of the body such as hare lip, cleft palate etc.

According to the degree of the fusion the *symptoms* are more or less pronounced. In extreme cases the most characteristic features of the condition are the strikingly short neck and the stiff and forward tilted, peculiar posture of the head. The mobility of the head is very limited, especially the lateral movements; backwards and forewards however the head can be moved with much less difficulty. Owing to the reduced mobility of the head the eyes have an oblique position, and the patient has to look up. The mamillae as a rule are lower than normal, whereas the scapulae are rather high. A further atypical feature is also the occipital hair line, which extends down over the nape in a triangle, the apex directed towards the posterior median line. As a rule there is no marked gibbus, but kyfoscoliosis is not uncommon. Roentgen examination reveals the most minute particulars of the deformity. In practically all cases there is also a spina bifida causing a triangular posterior bone cavity. In spite of the fact that the cervical column is changed into a bony mass, the ossification may occur only peripherally; centrally an intervertebral zone may remain intact through which the roentgen rays can penetrate. The upper rib may be more or less fused with its facet and may reach up to the collar bone on both sides forming a cupula of bone over the thorax. The anomality is further characterized by the abrupt descent of the occipital plane, which may be almost vertical.

In mild cases the patient manifest no other symptom than a minimal reduction of the head movements, and not until the patient is subjected to roentgen examination it will be



possible to discover the true cause of this insignificant symptom. The anatomical alterations may occur without the patient manifesting any subjective symptoms at all, and in children they hardly ever cause the slightest discomfort with the exception of the reduction of head movements. But as ossification progresses certain nervous symptoms may also develop, such as motor disturbances with muscle contraction, hemiparesis or hemiplegia which are partly of spastic nature. The patient may in addition exhibit sensory disturbances such as paroxysmal pains in the nerve roots, radiculitis, par- and hyperaesthesia. These disturbances tend to manifest themselves as pains localized to the innervation area of the cervical nerves. There

may also be symptoms indicative of disturbances of the sympathetic nervous system as e. g. Horners syndrome etc. These pains, as well as other disturbances of the nervous system, are most likely chiefly due to mechanical osteoperiostal alterations in the area where the nerve roots emerge from the spinal column. These alterations may secondarily cause pressure symptoms with ischæmia etc. Contrary to this concept the view was also advanced that the anomalies of the columna were due to anomalies of the nervous system, and that the spina bifida played an important part in this process, an explanation, however, which must be regarded as rather far-fetched. In general the *prognosis* may be said to be good, but according to the literature latent anomalies of the central nervous system are of common occurence. Anomalies and deformities of other structures of the body often occur. The reduction of the head movements will no doubt influence the patients choice of work, and in the case of a female patient, it cannot be denied that the condition constitutes a cosmetical handicap. In cases of fusion of the vertebrae, the sceleton is very susceptible to all kinds of infectious diseases and traumas, and in the case of

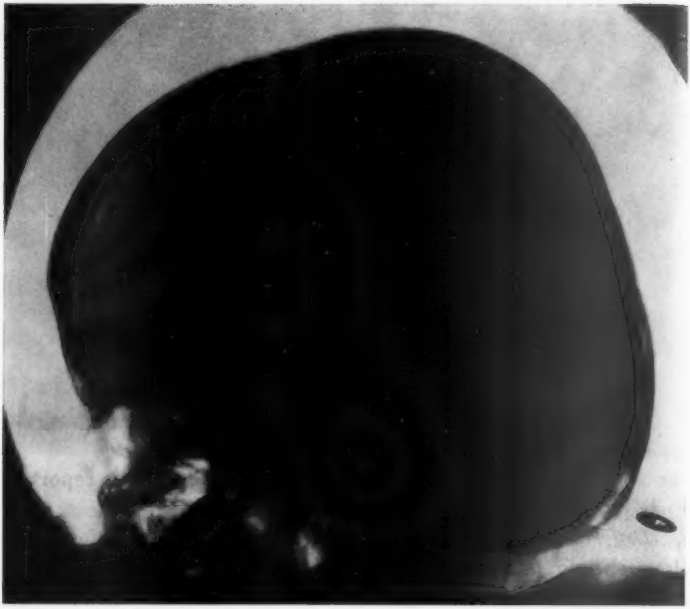
the so-called cervical thorax pulmonary tuberculosis is reported to be rather common.

Differential diagnosis from rachitis and post-traumatic alterations should be borne in mind. Likewise if congenital muscle torticollis is present the possibility of the anomaly should also be taken into consideration. Roentgen examination will furnish the necessary information in this respect.

The *treatment* of these cases should be restricted to improving eventual scoliosis and kyphosis, and to protect the patient from infections. If the patient presents secondary disturbances of the nervous system physical treatment will be indicated, whereas in pronounced cases in adults symptomatic treatment with roentgen irradiation is advisable.

We have had the opportunity of observing a case of the Klippel-Feil syndrome in a child in the Childrens Department of the State Hospital in Oslo. Apart from presenting several individual pecularities, the case exhibited such marked symptoms that the author considers its publication justified.

A girl born $^{23}/_{3}$. 1939 the third of four children. There was no information of deformity in the family, — all other children were healthy. Aside from the fact that the patient was fat and



flabby nothing of significance was reported about her birth, infancy and development. She was as a whole of a calm and quiet disposition, and from a psychological point of view, and compared with the other children in the family, she appeared by no means backward. When she was one year old her short and stout neck as well as her peculiar chin arrested the attention of her family. She tended to slouch and to bend forward, but was able to straighten her back when told to do so.

On admission to the hospital the patient measured 91 cm. (the standard hight for her age is 93) cm. and her weight was 15.4 kg., which also correspond to the average weight of children of her size. The head was tilted forward, and the neck was strikingly short. She was able to raise her head on request. We found a marked reduction of head movements, — especially of the lateral movements, but also the movements backwards and forwards were restricted. The sternocleidomastoideus muscles on both sides were not palpable. The skin of the chin was loose and sagging and resembled a large bag, which appeared to be

formed of subcutaneous tissue of very peculiar consistency; it was pasty, homogenous with no palpable nodules or other components. Palpation of the oral cavity did not reveal anything pathological, — nor were there any signs of functional disturbances of the thyreoid gland. The tongue was small and strikingly pointed. The jaws and the teeth were normal.

Owing to the short neck and to the forward tilted head the patient had a slouching carriage; a weak kyphosis in the upper portion of the thoracic column was also observed. The extremities appeared somewhat long. The fingers were rather longer than

usual and presented a peculiar swelling of the basal phalanges which seemed to be due to a thickening of the subcutis. The whole trunk and the extremities showed a slight adiposis. The size of the skull was normal, — its circumference measured 47 cm. The frontal hair line was not clearly demarcated; the hair grew diffusely a few centimeters down over the forehead as well as over both cheeks almost forming whiskers. The hair was of the lanugo type, — soft and downy. The hair line at the back of the scalp was not clearly delineated either, — hair growth descended over the nape and ended in a V-shape at the median line about 5 cm. below the occipital protuberance. Apart from a slight hypertrichosis in a small limited area in the lumbosacral region there was no abnormal growth of hair.

At the distal end of the thoracic column at the right side of the median line there was a smooth scar about 1 cm. in length. Under this scar split spinal processes were palpable, probably belonging to the thoracic vertebrae 10—11. The scar was adherent to the underlying tissues. The spinous processes of the remaining portion of the thoracic column could be palpated further upward, but the cervical vertebrae were not palpable. The occipital protuberantia is more prominent than normal. Between this and the upper portion of the column a deep gap bordered by two marked bony processes constituting a cleft occipital protuberance was recognized. This gap was large enough to embrace the terminal joint of a normal thumb. If the thumb was introduced in this gap, its tip touched the upper part of the spinous process of the thoracic vertebra I or the last cervical vertebra. The entire gap pulsated.

The thorax was asymetric owing to the fact that the left side at the junction line between bone and cartilage protruded like a comb.

There was no indication that the patient had suffered from rachitis. Routine examination of the internal organs revealed nothing of significance. The tuberculine test was negative, the urine analysis and the blood counts revealed normal findings. The patient spent a week in the hospital, and during that time nothing unusual was observed to her mental development which was normal for children of her age. No blood could be obtained for the various serological tests (Wassermann etc.). Inquiries as to the cause of the scar in the lower portion of the thoracic column did not reveal any information other than that the patient in her infancy had been operated on for a tumor in that region. The operation had been performed in an out patient department, and the operating surgeon har not given any information as to the nature of the tumor. Most likely this has been a remainder or a part of a meningocele. Roentgen examination of the thoracic columna revealed a spina bifida which was also found in the cervical column as well as in the occipital bone. The roentgen examination was made in the Radiological Department of the State Hospital in Oslo and revealed the following findings:

»In the squama occipitalis there is posteriorly a broad cleft which represents a large widening of the foramen magnum and which extends to the external occipital protuberance. The short neck prevents the taking of lateral views, and it is therefore not possible to establish the number of the cervical vertebrae.

A broad cleft of the bone reaching from the vertebra above the vertebral process (cervical vertebra VI?) to the root of the

process of the joint is seen. This cleft extends upwards into the cleft of the occipital bone. Smaller clefts are also seen in the arches of the vertebral prominence and of the upper two cervical vertebrae. No assimilation between the vertebrae can be made out. The spinous process and parts of the arches of the thoracic vertebrae X and XI are fused into a bony block with a long oval-shaped posterior opening. The spinous processes of the thoracic vertebra XII and the lumbosacral vertebra I are somewhat smaller than the other processes. The cranium is peculiar shaped, its cerebellar fossa is deep with a horizontal base corresponding to the defect. From this point the occiput ascends abruptly. There is a spina bifida which extends upwards into that portion of the occiptal bone which constitutes a vertebra homologue.

Roentgen diagnosis: *Spina bifida cervicalis et occipitalis. Assimilation of parts of the arches of the thoracic vertebrae X and XI.*»

Roentgen examination of the urinary tract was made with contrast and revealed a cleft in the pelvis of the right kidney, but no evidence of the presence of a double ureter could be established. Roentgen examination of the lungs, ribs and extremities revealed normal conditions.

A striking feature of the case was the marked spina bifida especially the occipital spina bifida which is very uncommon. It was not possible to prove the presence of a synostosis of severe degree. The explanation for this must be sought in the patients's tender age, as the still incomplete ossification makes interpretation of the pictures difficult. As mentioned above ossification of the vertebrae may occur peripherally only, whereas the central parts allow roentgen rays to penetrate. The patient exhibited all the characteristics which as a rule are associated with the Klippel-Feils syndrome (hairiness, the characteristic posture etc.). Peculiar, however, were the alterations of the subcutaneous fatty tissue of the chin and of the fingers. Concerning the skin of the chin the pathological findings may find their explanations in purely mechanical alterations; the strange doughy and semi-solid consistency of the cutaneous tissue in this area, however, was most peculiar. Remarkable were also the alterations of the subcutaneous tissue of the basal portions of the fingers; here too the consistency

of the tissue was marked by a strange doughiness, whereas no evidence of alterations of the bone could be established. No other alterations of the skin of other parts of the body were observed, but as mentioned above there was a slight general adiposis.

A part from an anomaly of the spine and the cranium this patient also presents a deformity of the pelvis of the kidney on the right side. Possibly the subcutaneous alterations of the skin of the chin and of the fingers were also due to a congenital anomaly, the cause of which must be sought at a very early stage of development. The present case did not reveal anything in support of the concept that the anomaly is of familial occurence.

Summary.

Report of a case of synostosis of the cervical column associated with marked spinae bifidae. A characteristic feature of the case was the extensive occiptal spina bifida. The patient exhibited further a cleft pelvis of the kidney and certain peculiar subcutaneous alterations. The intelligence of the child was normal.

AUS DER KINDERABTEILUNG DES PROVINZIALKRANKENHAUSES TURKU.
VORSTAND: DR. MED. R. KYRKI.

Untersuchungen über die Einwirkung von Lebertran auf den C-Vitamingehalt des Blutserums.

Von

Dr. med. **R. KYRKI.**

Im Jahre 1922 konstatierten MOURIQUAUD und MICHEL bei Tierversuchen, dass die antiscorbutische Wirkung von Apfelsinensaft bei gleichzeitiger Verabreichung von Lebertran verschwand, und stellten daraufhin die Hypothese auf, dass das antirachitische und das antiscorbutische Vitamin in einem antagonistischen Verhältnis zu einander ständen. SIMOLA und BRUNIUS sowie COLLETT haben eine derartige Wirkung bei ihren Versuchen nicht nachweisen können. RYGH dagegen hat bei seinen Tierexperimenten einen solchen Antagonismus wahrgenommen, und ELMBY hat bei Meerschweinchen, die Lebertran erhalten hatten, Scorbutsymptome I. Grades festgestellt und schliesst hieraus, dass der Lebertran irgendeinen Faktor enthalten kann, der abschwächend auf die antiscorbutische Wirkung des C-Vitamins einzuwirken vermag. STEPP beobachtete, dass Kinder, die Lebertran mit Apfelsinensaft vermischt erhalten hatten, an Scorbut erkrankten und betrachtete es auf Grund dieser Beobachtungen als ganz verkehrt, Vitaminpräparate zu verwenden, die sowohl D- als C-Vitamin enthalten.

Da ich in der Literatur feststellte, dass der behauptete Antagonismus zwischen D- und C-Vitamin, sofern er ein menschliches Material betraf, sich lediglich auf die obenerwähnten Beobachtungen STEPPS gründete, untersuchte ich vor einigen Jahren den C-Vitamingehalt des Blutserums bei Kindern, die eine D_2-Vitamin-Strosstherapie erhielten (15 mg), und stellte

dabei fest, dass die D_2-Vitamin-Stosstherapie kein Sinken des C-Vitamins im Blutserum verursacht.

Jetzt habe ich diese Untersuchungen ergänzt, indem ich den C-Vitamingehalt im Blutserum von acht Kindern untersucht habe, die Lebertran erhalten haben. Vier von ihnen waren gesunde Kinder von einem Kinderheim, die anderen vier waren Patienten der Kinderabteilung. Sie bekamen alle gewöhnliche wechselnde Kost und dazu während des Versuches dreimal täglich 10 g Lebertran. Die erste C-Vitamintitrierung wurde vor Beginn der Lebertranbehandlung vorgenommen.

Die C-Vitamintitration wurde in gleicher Weise bewerkstelligt wie in meinen früheren Untersuchungen:

Pufferlösung I (Na_2HPO_4: 11,876 g/1000) und II (KH_2PO_4: 9,079 g/1000). Titrierflüssigkeit: P. l. I, 10,0 g ÷ P. l. II, 20,0 g ÷ Aq. dest. ad 100,0 g ÷ Dichlorphenolindophenol 30 mg. — Für die C-Vitamintitration des Serums wurde die obenerwähnte Lösung im Verhältnis 1 : 20 verdünnt. Die Titrierflüssigkeit wurde im Zusammenhang mit jeder Untersuchung durch Titrieren mit einer bekannten Menge l-Ascorbinsäure kontrolliert. Die Titrierflüssigkeit wurde einmal wöchentlich erneuert. Aus dem zu untersuchenden Serum wurde das Eiweiss durch einen Zusatz der gleichen Menge 5 proz. Metaphosphorsäurelösung (jedesmal frisch) entfernt, wonach der Niederschlag abzentrifugiert und die klare farblose Flüssigkeit titriert wurde. Die Titrationen wurden in Serummengen von 1,0—2,0 ccm sogleich nach der Blutentnahme ausgeführt.

Aus der folgenden Tabelle ist das Ergebnis des Versuchs zu ersehen.

Während der Lebertranbehandlung sank in einigen Fällen der C-Vitamingehalt etwas, in anderen erhöhte er sich und in einem enderte er sich kaum; dabei bewegten sich die C-Vitaminwerte immer innerhalb der physiologisch zu haltenden Grenzen (0,5—1,5 mg%). Bei Fall Nr. 5 erhöhte sich während des Versuchs der C-Vitamingehalt, der am Anfang niedriger als der physiologische Wert war, und bei Nr. 7 wurde der niedrige Zwischenwert (0,35 mg%) wahrscheinlich durch eine sehr schwere Varicellae verursacht, da der folgende Wert wieder die ursprüngliche Höhe erreichte. Während der ganzen

Nr.	Name, Alter	Datum	Diagnose	C-Vit. gehalt des Blutserums (in mg %)
1.	P. K. Knabe . .	22.10.43	Gesund	1,05
	1½ Jahre	3.12.43	»	0,70
		21.12.43	»	0,65
2.	J. J. Knabe . . .	22.10.43	Gesund	0,95
	1½ Jahre	3.12.43	»	0,70
		21.12.43	»	0,70
3.	M. H. Mädchen .	22.10.43	Gesund	1,35
	3 Jahre	3.12.43	»	1,45
		21.12.43	»	1,45
4.	O. J. Knabe . . .	3.12.43	Gesund	1,10
	3 Jahre	21.12.43	»	0,70
5.	M. S. Knabe . .	28.10.43	Tub. gl. peribr. . . .	0,40
	2 Jahre	3.12.43	»	0,40
		21.12.43	»	0,45
		1. 2.44	»	0,65
		8. 2.44	Konvalesc.	0,50
6.	A-M. P. Mädchen	28.10.43	Pleuritis ser. tub. . . .	0,75
	7 Jahre	3.12.43	» . . .	0,55
		21.12.43	Konvalesc.	0,50
7.	R. L. Mädchen .	28.10.43	Chorea minor (Arsenikkur)	0,70
	6 Jahre	3.12.43	acc. Varicellae	0,35
		21.12.43	Konvalesc.	0,65
8.	H. V. Knabe . .	3.12.43	Tub. pulm.	0,45
	1 Jahr	21.12.43	»	0,45
		1. 2.44	»	0,50
		8. 2.44	»	0,50

Versuchsperiode zeigten sich in den Kindern keine Scorbutsymptome.

Es kann also festgestellt werden, *dass die Lebertranbehandlung in dieser von mir gebrauchten Dosierung und bei dieser*

Behandlungsdauer kein Sinken des C-Vitamingehaltes im Blutserum verursacht. Was die von STEPP und ELMBY festgestellten, durch Lebertran verursachten Scorbutsymptome anbelangt, sind sie kaum von einer antagonistischen Wirkung des Lebertrans auf das C-Vitamin hervorgerufen, sondern die Ursache dieser Symptome wird irgendein Faktor im Lebertran sein, der dem Organismus die Verwertung des C-Vitamins und eventuell anderer antiscorbutischen Faktoren erschwert.

Literaturverzeichnis.

COLLETT, Med. Rev. 1938. — ELMBY, Nord. Med. 10, Nr 20, 1519 (1941). — KYRKI, Mschr. f. Kinderheilk. 91. Bd. (1942). — MOURIQUAUD et MICHEL, C. r. Soc. Biol. Paris 1922, 86. — RYGH, Tidskr. Norsk. Lægefor. 1936, 200. — SIMOLA u. BRUNIUS, Biochem. Z. 258, 228 (1932). — STEPP, Klin. Wschr. 15, 548 (1936).